



Universidade de Aveiro Departamento de Química
2009

**RODRIGO DE PAULA NOVOS DERIVADOS PORFIRÍNICOS: SÍNTESE E
AVALIAÇÃO DE PROPRIEDADES CATALÍTICAS**



RODRIGO DE PAULA

**NOVOS DERIVADOS PORFIRÍNICOS: SÍNTESE E
AVALIAÇÃO DE PROPRIEDADES CATALÍTICAS**

Tese apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Química, realizada sob a orientação científica do Professor Doutor José Abrunheiro da Silva Cavaleiro, Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro, e da Professora Doutora Maria da Graça de Pinho Morgado da Silva Neves, Professora Associada com Agregação do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

Apoio financeiro do POCTI no âmbito
do III Quadro Comunitário de Apoio.

Apoio financeiro da FCT e do FSE no
âmbito do III Quadro Comunitário de
Apoio.



Programa Operacional Ciência e Inovação 2010
MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E ENSINO SUPERIOR



União Europeia
Fundo Social Europeu

Dedico este trabalho à minha esposa Daniela pela incansável ajuda, estímulo, confiança e amor dedicados em todos os momentos.

o júri

presidente

Prof. Doutor Dinis Gomes Magalhães dos Santos
Professor Catedrático da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Armando José Latourrette Pombeiro
Professor Catedrático do Instituto Superior Técnico da Universidade Técnica de Lisboa

Prof. Doutor José Abrunheiro da Silva Cavaleiro
Professor Catedrático da Universidade de Aveiro (Orientador)

Prof. Doutora Maria Miguéns Pereira
Professora Associada com Agregação da Universidade de Coimbra

Prof. Doutor Joaquim Luís Bernardes Martins de Faria
Professor Associado da Universidade do Porto

Prof. Doutora Maria da Graça de Pinho Morgado da Silva Neves
Professora Associada com Agregação da Universidade de Aveiro (Co-orientadora)

Prof. Doutor Mário Manuel Quialheiro Simões
Professor Auxiliar da Universidade de Aveiro

Doutora Susana Luísa Henriques Rebelo
Investigadora Auxiliar da Universidade do Porto

agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Professor Doutor José Abrunheiro da Silva Cavaleiro, pelo apoio, confiança e por toda a ajuda e empenho dispensados desde o ano de 2004.

Agradeço aos Professores Doutora Maria da Graça P.M.S. Neves e Doutor Mário M. Q. Simões por toda a amizade, ajuda, sugestões e ideias que foram valiosas e permitiram tornar o desenvolvimento deste trabalho o melhor possível.

Agradeço também ao Professor Doutor Artur Silva por toda a ajuda dispensada ao longo destes anos nas análises de RMN e pela amizade. Igualmente, gostaria de expressar os meus agradecimentos ao Professor Doutor Augusto Costa Tomé pelas várias discussões e contribuições acerca de síntese, purificação e nomenclatura dos compostos aqui descritos, e à Doutora Rosário Domingues, pela inúmeras vezes em que despendeu do tempo para me atender em diversas dúvidas sobre a técnica e os resultados obtidos por meio da espectrometria de massa.

Aos demais professores do Departamento de Química pela amizade.

À Doutora Isabel Vieira, meu “muito obrigado” por toda a contribuição dispensada, amizade e todo o trabalho árduo realizado para complementar os estudos de catálise heterogénea descritos nesta Tese.

Aos meus colegas e amigos de laboratório, por toda a ajuda desde o início deste trabalho. Destes, agradeço àqueles que aqui já estavam quando cheguei e por todo o conhecimento transmitido; àqueles que chegaram depois de mim e que pude ensinar e aprender com eles; e àqueles que comigo caminharam até a conclusão desta etapa da minha vida, obrigado pela amizade.

A todos que compõem o corpo técnico do Departamento de Química, em especial à Dra. Fátima, ao Dr. Hilário Tavares, à Dra. Cristina Barros, à Dra. Manuela Marques e à Dra. Celeste Azevedo por toda a ajuda na execução das análises e caracterizações realizadas para os compostos estudados. Ao Senhor A. Morais, hialotécnico do Departamento de Química desta Universidade, meus agradecimentos pelos vários sistemas confeccionados exclusivamente para os estudos desenvolvidos neste trabalho.

Agradeço à Deus pela Sua presença constante em minha vida.

Em especial, agradeço imensamente à minha esposa por todo o amor, pela paciência e por todas as palavras de apoio e motivação. Aos meus pais e irmão por todo o apoio, confiança e carinho. Agradeço também ao meu sogro, sogra e cunhado por todas as palavras de apoio e estímulo. Enfim, à todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para que este trabalho tivesse êxito.

Agradeço ao Departamento de Química, pela infra-estrutura necessária para o desenvolvimento do trabalho aqui descrito, à Universidade de Aveiro pela bolsa de investigação concedida no período de 01.02.2005 a 31.01.2006 e à Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) pela bolsa de Doutoramento SFRH/BD/25666/2005.

palavras-chave

Porfirina, síntese, irradiação de micro-ondas, catálise, peróxido de hidrogénio, oxidação, olefina, epóxido, complexos de manganês (III).

resumo

O trabalho desenvolvido nesta tese apresenta estudos envolvendo a Química de derivados porfirínicos, estudos esses de síntese e aplicação como catalisadores em reações de oxidação.

O Capítulo 1 apresenta uma revisão sobre os métodos sintéticos desde a primeira rota desenvolvida nos anos 30 até aos métodos mais recentes envolvendo irradiação de micro-ondas como fonte de energia. Dentre os compostos usualmente preparados em laboratório, este Capítulo apresenta ainda uma revisão sobre a síntese e algumas características sobre uma classe de derivados porfirínicos, nomeadamente aqueles contendo grupos imidazolilo como *meso*-substituintes. Na vertente da catálise, uma breve introdução sobre a atividade *in vivo* dos complexos porfirínicos é abordada, bem como a intervenção de compostos sintéticos como modelos de enzimas do citocromo P450.

O Capítulo 2 apresenta, numa primeira parte, os estudos de síntese desenvolvidos para um modelo porfirínico (H_2 -TPP), cujos resultados permitiram entender quais são os parâmetros termodinâmicos que afetam o rendimento deste composto obtido quando se utiliza a irradiação de micro-ondas na sua preparação. Adicionalmente, o método desenvolvido foi aplicado na preparação de outros derivados porfirínicos com grande êxito. Numa segunda parte, foi descrita a síntese, a formação dos complexos metálicos e as posteriores modificações estruturais de derivados porfirínicos simétricos e assimétricos contendo grupos imidazolilo e imidazólio como *meso*-substituintes.

A utilização de modelos sintéticos de porfirinas em catálise oxidativa data do fim dos anos 70 e baseia-se na utilização de derivados da *meso*-tetrafenilporfirina (H_2 -TPP). No entanto, em busca de novos catalisadores, o Capítulo 3 apresenta um estudo de oxidação de algumas olefinas utilizando peróxido de hidrogénio como oxidante em reações catalisadas pelo complexo de manganês (III) da *meso*-tetraquis(1,3-dimetilimidazólio-2-il)porfirina. Este catalisador demonstrou ser eficiente na epoxidação das olefinas estudadas, demonstrando ainda ser fortemente dependente da natureza do co-catalisador. Este tipo de estudo foi também estendido ao complexo de ferro (III), porém sem sucesso, visto que o catalisador sofre degradação em todas as condições catalíticas testadas. Face a esses resultados e de forma a tirar partido da funcionalidade possível de ligação na estrutura do imidazol, prepararam-se dois sistemas heterogéneos: um deles sendo constituído por uma matriz orgânica, a resina de Merrifield, e o outro por uma matriz predominantemente inorgânica (sílica gel funcionalizada). Estes sistemas foram testados como catalisadores heterogéneos em reações de epoxidação de algumas olefinas com peróxido de hidrogénio. O sistema imobilizado na resina de Merrifield foi o mais eficiente, chegando a ser utilizado por mais de quatro vezes.

De forma a compreender o efeito do substituinte imidazólico sobre a eficiência catalítica em reações de oxidação, o Capítulo 4 apresenta estudos termodinâmicos e mecanísticos envolvendo a oxidação do estireno (e seus derivados) com peróxido de hidrogénio, conduzidos na presença de três complexos de manganês de derivados catiónicos contendo *meso*-substituintes imidazólios. Para efeitos comparativos, o derivado de manganês da *meso*-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina, conhecido pela excelente robustez e eficiência como catalisador neste tipo de reação, foi estudado nas mesmas condições reacionais. Este estudo permitiu entender quais são os factores termodinâmicos que governam a reação e como são originados os produtos observados. Adicionalmente, as condições catalíticas descritas na oxidação do estireno foram aplicadas em estudos de oxidação de outras olefinas, onde foi possível averiguar que a reação pode seguir diferentes etapas a depender da estrutura do alceno.

keywords

Porphyrin, synthesis, microwave irradiation, catalysis, hydrogen peroxide, oxidation, olefin, epoxide, manganese complexes.

abstract

The work described in this thesis reports a set of studies in porphyrin Chemistry; it describes the synthesis of porphyrin and metalloporphyrin macrocycles and the application of the latter derivatives as catalysts in oxidation reactions.

Chapter 1 shows a review on the synthetic methods since the 30's up to the recent methodology using microwave irradiation as energy source. Amongst the common compounds prepared, this Chapter also brings a brief overview on the synthesis and features of a special class of porphyrin's derivatives, namely those containing imidazolyl-type substituents. In terms of catalysis, an introduction to the *in vivo* activity of metalloporphyrins is discussed as well as the action of synthetic metalloporphyrins acting as cytochrome P450 biomimetic models.

The first part of Chapter 2 brings the performed synthetic studies leading to a simple porphyrin (H₂-TPP) whose results allowed the understanding of how the thermodynamic parameters affect the yield of such compound when microwave irradiation is used as energy source. Moreover, the established methodology could be applied in the preparation of several other derivatives successfully. In the second part of this Chapter, the synthesis, complexation and structural modifications were reported for symmetrical and unsymmetrical imidazolyl and imidazolinium porphyrin derivatives.

The use of synthetic models in oxidative catalysis began in the end of 70's and since then such models were based in H₂-TPP derivatives. However, looking for new and more efficient catalysts, Chapter 3 shows a study related to the olefin oxidation with hydrogen peroxide using the manganese complex of *meso*-tetrakis(1,3-dimethylimidazolium-2-yl)porphyrin as catalyst. This new catalyst showed to be efficient but dependent on the co-catalyst type used. This study was extended to the analogous iron complex but it was unsuccessful since the catalyst degradation was observed in all conditions evaluated. According to the results and taking advantage of imidazole structure, two heterogeneous systems were prepared: one of them based in an organic matrix (Merrifield resin) and the other one in an inorganic-type matrix (gel functionalized silica). These two systems were used in the oxidation of several substrates. It was observed that the Merrifield based composite could be recycled for four times.

In order to understand the effect of imidazolium moiety on the catalyst efficiency in oxidation reactions, Chapter 4 brings thermodynamic and mechanistic studies on styrene oxidation (as well as its derivatives) with hydrogen peroxide catalyzed by a set of cationic imidazolium based manganese porphyrins. Comparatively, the manganese complex of *meso*-tetrakis(2,6-dichlorophenyl)porphyrin, a well-established derivative known to be an efficient and robust catalyst in this kind of reaction, was studied under the same conditions. This study allowed the understanding of the thermodynamic factors which are the driving forces to carry out the reaction, as well as how the observed products are originated. Furthermore, the catalytic conditions described in styrene oxidation were applied in studies involving other types of olefins being possible to conclude that the reaction pathway must be different depending on the substrate structure.

Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	iii
Abstract.....	v
Índice	vii
Lista de Abreviaturas.....	xi

CAPÍTULO 1	1
1. Introdução.....	3
1.1 Porphirinas: estruturas básicas, derivados naturais e características físico-químicas.....	4
1.2. Porphirinas meso-substituídas: métodos de síntese	7
1.2.1 Metodologia clássica	7
1.2.1.1 Imidazolil-porphirinas.....	13
1.2.2 Síntese assistida por irradiação de micro-ondas	15
1.3 Intervenção catalítica in vivo de metaloporphirinas	19
1.3.1 Citocromo P450, Oxidase e Peroxidase	19
1.3.2 Metaloporphirinas como modelos biomiméticos	27
1.3.3 Sistema Catalítico – Procura por condições suaves e atóxicas.....	34
1.4 Breve apresentação do trabalho desenvolvido.....	37
1.5 Referências bibliográficas	39

CAPÍTULO 2	51
2. Síntese de derivados porfirínicos <i>meso</i> -tetrassubstituídos	53
2.1 Parte 1 - Síntese da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (H ₂ -TPP) sob irradiação de micro-ondas.....	54
2.1.1 Resultados da síntese da H ₂ -TPP em micro-ondas (MW).....	54
2.1.1.1 Otimização das condições sob atmosfera aberta	54
2.1.1.2 Otimização das condições em sistema pressurizado	58
2.1.1.3 O Efeito Micro-ondas	62
2.1.2 Síntese de outras porfirinas <i>meso</i> -substituídas	65

2.2 Parte 2 – Síntese de derivados porfirínicos contendo substituintes imidazólicos e imidazolínicos	70
2.2.1 Derivados porfirínicos simétricos substituídos com imidazol.....	70
2.2.2 Derivados porfirínicos assimétricos substituídos com imidazol	78
2.2.3 Síntese de outros derivados metaloporfirínicos utilizados em catálise	87
2.3 Secção experimental	89
2.3.1 Materiais e Instrumentação.....	89
2.3.2 Síntese de 5,10,15,20-tetrafenilporfirina	90
2.3.3 Procedimento Sintético: Síntese de porfirinas simétricas do tipo A ₄	91
2.3.3.1 Síntese da 5,10,15,20-tetraquis(1-metilimidazol-2-il)porfirina H ₂ -TMImP – Composto (1).....	91
2.3.3.2 Síntese da 5,10,15,20-tetraquis(1-metilimidazol-2-il)porfirinato zinco(II) - Zn(TMImP) – Composto (2)	92
2.3.3.3 Síntese da cloro[5,10,15,20-tetraquis(1-metilimidazol-2-il)porfirinatomanganês(III)] - Mn(TMImP)Cl – Composto (3)	93
2.3.3.4 Síntese da cloro[5,10,15,20-tetraquis(1-metilimidazol-2-il)porfirinatoferro(III)] - Fe(TMImP)Cl – Composto (4).....	94
2.3.3.5 Alquilação dos derivados imidazólicos porfirínicos	95
2.3.4 Procedimento Sintético: Síntese de porfirinas assimétricas do tipo A ₃ B	99
2.3.4.1 Síntese da 5-(2,6-diclorofenil),10,15,20-tris(1-metilimidazol-2-il)porfirina – H ₂ -1DCP3MImP – Composto (5)	99
2.3.4.2 Síntese da 5,10,15-tris(2,6-diclorofenil)-20-(1-metilimidazol-2-il)porfirina – H ₂ -3DCP1MImP – Composto (6).....	101
2.3.4.3 Síntese do derivado metaloporfirínico assimétrico Mn(1DCP3MImP)Cl – Composto (7).....	102
2.3.4.4 Síntese do derivado metaloporfirínico assimétrico Mn(3DCP1MImP)Cl – Composto (8).....	103
2.3.4.5 Síntese do derivado metaloporfirínico assimétrico catiónico [Mn(1DCP3DMImP)Cl]I ₃ – Composto (7a).....	104
2.3.4.6 Síntese do derivado metaloporfirínico assimétrico catiónico [Mn(3DCP1DMImP)Cl]I – Composto (8a)	105
2.3.5 Caracterização de outros derivados metaloporfirínicos utilizados em catálise	106

2.4 Conclusões.....	108
2.5 Referências bibliográficas	110

CAPÍTULO 3 113

3. Oxidação mediada por metaloporfirinas.....	115
3.1 Atividade catalítica de complexos de manganês de derivados porfirínicos em reações de oxidação de olefinas.....	116
3.2 Atividade catalítica de complexos de ferro de derivados porfirínicos em reações de oxidação de olefinas	138
3.3 Preparação e atividade catalítica do complexo de manganês do derivado tetra-imidazol-2-il-porfirina em meio heterogêneo	148
3.4 Conclusões.....	159
3.5 Secção Experimental	161
3.5.1 Material e Instrumentação	161
3.5.2 Procedimento geral utilizado para as reações catalíticas em meio homogêneo	162
3.5.3 Procedimento utilizado para as reações catalíticas em meio heterogêneo	162
3.6 Referências bibliográficas	164

CAPÍTULO 4 169

4. Complexos porfirínicos de manganês contendo substituintes imidazolínio: Análise termodinâmica e mecanística da oxidação de estireno e derivados e propriedades catalíticas na oxidação doutros compostos insaturados.....	171
4.1 Metaloporfirinas como catalisadores em reações de epoxidação.....	172
4.2 Parte A – Análise termodinâmica e mecanística em reações de oxidação catalisadas por metaloporfirinas de manganês simétricas e assimétricas	175
4.2.1 Resultados e discussão.....	177
4.2.1.1 Condições catalíticas e mecanismo adotado.....	177
4.2.1.2 Análise termodinâmica	181
4.2.1.3 Análise Mecanística - Estudos de Hammett.....	194
4.3 Parte B - Oxidação de outras olefinas	207
4.3.1 Oxidação de Geraniol	207
4.3.2 Oxidação de Ciclo-Hexeno.....	210

4.3.3 Oxidação de cis-Estilbeno	212
4.4 Conclusões.....	217
4.5 Secção experimental	219
4.5.1 Material e Instrumentação	219
4.5.2 Condições utilizadas nos ensaios catalíticos	220
4.5.2.1 Ensaios catalíticos e não-catalíticos em meio homogéneo.....	220
4.5.2.2 Programas de aquisição utilizados no equipamento de cromatografia gasosa	220
4.6 Referências bibliográficas	222
 <i>CAPÍTULO 5</i>	 229
5.1 Considerações Finais e Recomendações	231
 <i>Anexo</i>	 235
Anexo-Referências bibliográficas	244

Lista de Abreviaturas

BHT – composto químico utilizado correntemente como supressor de radicais centrados no átomo de oxigênio. Vulgarmente é conhecido por *t*-butil-hidroxitolueno (do inglês, butylated hydroxytoluene); porém, o nome sugerido pela IUPAC é 2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol.

***t*-BuOOH** – hidroperóxido de *t*-butilo

CICECO – Centro de Investigação em Materiais Cerâmicos e Compósitos

***m*-CPBA** – ácido *meta*-cloroperbenzoico

d – duplete

dd – duplo duplete

DFT – Teoria Funcional da Densidade (do inglês, Density Fuctional Theory)

equiv. – equivalente molar

ESI-MS – ionização por “Electrospray” em espectrometria de massa (do inglês, Electrospray Ionization-Mass Spectrometry)

ϵ – coeficiente de absorvidade molar (em $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)

FT-IR – espectroscopia de infravermelho com transformadas de Fourier (do inglês, Fourier Transform- InfraRed)

GC-FID – cromatógrafo de gás acoplado a um detector do tipo FID (do inglês, Gas Chromatography Flame Ionization Detector)

GC-MS – cromatógrafo de gás acoplado a um detector do tipo MS (do inglês, Gas Chromatography Mass Spectrometer)

H₂-1DCP3DMIImP –

(2,6-diclorofenil),10,15,20-tris(1,3-dimetilimidazólio-2-il)porfirina

H₂-1DCP3MIImP – 5-(2,6-diclorofenil),10,15,20-tris(1-metilimidazol-2-il)porfirina

H₂-3DCP1DMIImP –

5,10,15-tris(2,6-diclorofenil)-20-(1,3-dimetilimidazólio-2-il)porfirina

H₂-3DCP1MIImP – 5,10,15-tris(2,6-diclorofenil)-20-(1-metilimidazol-2-il)porfirina

H₂-4TBPP – *meso*-tetraquis(4-*t*-butilfenil)porfirina

H₂-4TMPyP – *meso*-tetraquis(1-metilpiridil-4-il)porfirina

H₂-2TMPyP – *meso*-tetraquis(1-metilpiridil-2-il)porfirina

H₂-BzImP – *meso*-tetraquis(1-benzilimidazol-2-il)porfirina

H₂-TDCPP – *meso*-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina

H₂-TDMImP – *meso*-tetraquis(1,3-dimetilimidazolínio-2-il)porfirina

H₂-TMP – *meso*-tetramesitilporfirina

H₂-TMImP – *meso*-tetraquis(1-metilimidazol-2-il)porfirina

H₂-TNPP – *meso*-tetraquis(o-nitrofenil)porfirina

H₂-TPFPP – *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina

H₂-TPP – *meso*-tetrafenilporfirina

H₂-TTz2PP – *meso*-tetraquis(2-fenil-1,2,3-triazol-4-il)porfirina

IUPAC – União Internacional de Química Pura e Aplicada (do inglês, International Union of Pure and Applied Chemistry).

J – constante de acoplamento, em Hertz (Hz)

LMCT – banda de absorção de transição eletrônica originada pela transferência de carga do ligando para o íon metálico num complexo (do inglês, ligand-to-metal charge transfer)

m – multipletto

MALDI – ionização por dessorção “laser” assistida por matriz

MSR – Teoria da reatividade de multi-estados (do inglês, MultiState Reactivity)

MW – micro-ondas (do inglês, Microwave)

m/z – razão massa/carga

PhIO – iodosilbenzeno

POM – polioxometalato

ppm – partes por milhão

RMN – espectroscopia de ressonância magnética nuclear

s - singuleto

SEM – microscopia eletrônica de varrimento (do inglês, Scanning Electron Microscope)

sh. – do inglês, “shoulder”; refere-se a uma banda espectroscópica mal definida

SOD – Superóxido Dismutase

t – tripleto

TBPH – 2,4,6-tri-*t*-butilfenol

TLC – cromatografia em camada fina (do inglês, thin layer chromatography)

TOF – tempo de voo (do inglês, Time-Of-Flight)

TSR – Teoria dos dois estados de reatividade (do inglês, Two States Reactivity)

u.a. – unidades arbitrárias

UV-Vis – espectrofotometria de ultra-violeta e visível

δ – desvio químico em relação ao tetrametilsilano (TMS), em ppm

λ – comprimento de onda de absorção (em nanómetros)

ρ – constant de Hammett (adimensional)

CAPÍTULO 1

Introdução

*“Chemistry is the window
given to Mankind
to glimpse into its
material essence”*

*Sason Shaik
(In Chemistry - A Central Pillar of Human Culture, Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 3208 – 3215)*

1. Introdução

Neste Capítulo será apresentada sucintamente uma introdução referente aos derivados porfirínicos, onde apresentar-se-ão a história e os métodos sintéticos utilizados na obtenção de *meso*-tetraaril-porfirinas e uma breve descrição sobre síntese assistida em micro-ondas. Especificamente, será apresentada também uma revisão sobre o uso da irradiação de micro-ondas na preparação de derivados porfirínicos.

Ainda referente à preparação deste tipo de derivados, um tópico especial tratará de derivados porfirínicos contendo substituintes imidazólicos que, após complexação, serão utilizados como catalisadores em reações de oxidação, cujo trabalho será discutido nos Capítulos posteriores.

Este Capítulo contempla também uma introdução breve à importância dos complexos metálicos porfirínicos presentes na Natureza e, em particular, a relevância de certas enzimas na oxidação de xenobióticos *in vivo* e *in vitro*. Será apresentada uma descrição sobre hemoproteínas e, dentre essas, algumas propriedades referentes ao citocromo P450. Posteriormente, seguindo a mesma linha de análise, será apresentada a contribuição das metaloporfirinas como modelos biomiméticos do citocromo P450 e os procedimentos e condições utilizadas em reações oxidativas envolvendo metaloporfirinas como catalisadores.

A terminar, este Capítulo refere, em breves palavras, os estudos realizados nesta Tese, os quais serão explicitados nos Capítulos seguintes.

1.1 Porfirinas: estruturas básicas, derivados naturais e características físico-químicas

As porfirinas são compostos cíclicos conjugados formados por quatro unidades pirrólicas ligadas entre si por pontes metínicas através dos carbonos α -pirrólicos [1, 2], tal como ilustra a Figura 1.1.

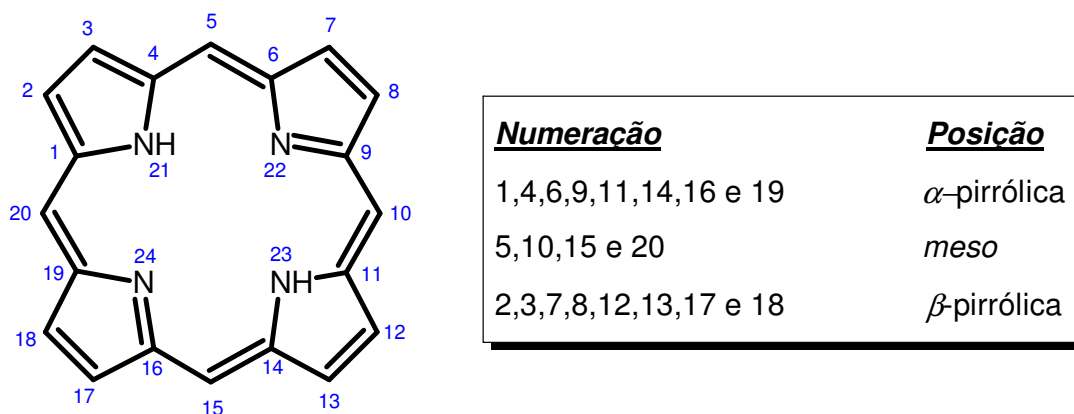


Figura 1. 1. Estrutura da porfirina e numeração segundo as recomendações da IUPAC.

Estes pigmentos, fortemente purpúreos ou avermelhados, possuem ocorrência natural ou sintética. Os derivados de origem sintética são aqueles que podem conter substituintes nas posições β -pirrólicas e posições *meso*-porfirínicas ou somente nas posições *meso*; os de origem natural são substituídos, geralmente, nas posições β -pirrólicas.

Compostos vitais contêm estruturas do tipo porfirínico. Hemoproteínas, contendo grupos heme, clorofilas e outros derivados são disso bom exemplo. Na Figura 1.2 apresentam-se, como exemplo, as estruturas da heme (A) e da clorofila-a (B) [3]. A estrutura tetrapirrólica central destes compostos é designada como porfirina e clorina (di-hidroporfirina), respectivamente.

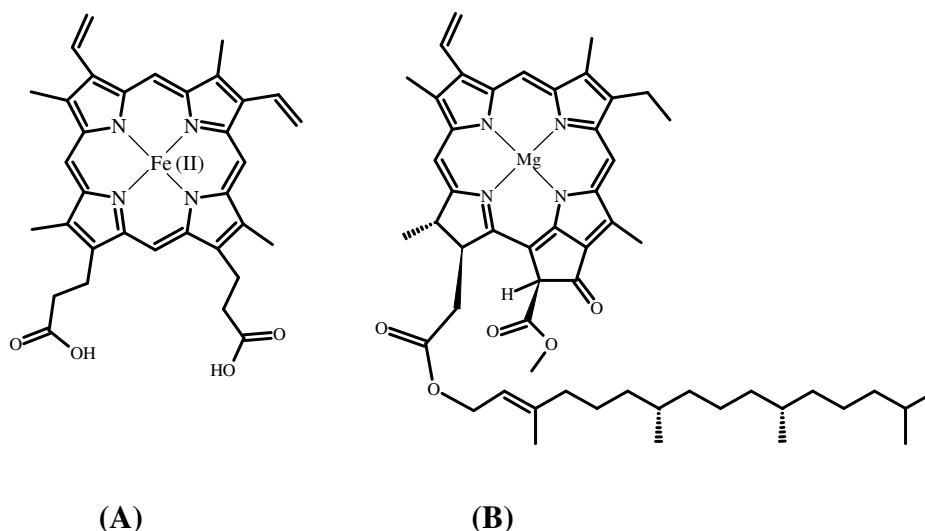


Figura 1. 2. Estrutura da Heme (A) e da clorofila-a (B).

Além da estrutura porfirínica, o macrociclo pode apresentar-se em várias formas reduzidas, destacando-se a clorina (di-hidroporfirina), a bacterioclorina e a forma isomérica desta última, a isobacterioclorina (tetra-hidroporfirinas). Estas designações estão relacionadas com a presença ou não de unidades pirrólicas reduzidas, assim como da posição relativa entre estes anéis.

As porfirinas contêm 22 elétrões- π , mas, formalmente, há apenas 18 elétrões- π que conferem a aromaticidade a estes compostos [3, 4], justificando o fato de clorinas (20 elétrões- π) e (iso)bacterioclorinas (18 elétrões- π) apresentarem aromaticidade mesmo com as unidades β -pirrólicas reduzidas [4].

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) é uma importante ferramenta para provar a aromaticidade desta classe de moléculas [3, 4]. Em porfirinas não complexadas, os sinais dos hidrogénios internos aparecem a um campo mais elevado que o do TMS ($\delta=0$), característica também observada no [18]-anuleno, provando que a corrente eletrónica existente no macrociclo protege estes hidrogénios. Ao contrário, os hidrogénios β -pirrólicos aparecem numa região de baixo campo, muito desprotegidos [3, 5, 6].

Tão notável como os desvios químicos registados em RMN para porfirinas (e análogos) e seus complexos metálicos diamagnéticos é o espectro eletrónico destes compostos [3, 6-9]. A Figura 1.3 apresenta o espectro da H_2 -TPP, assim como do seu complexo de zinco, em

clorofórmio. A banda com elevada absortividade é a banda B ($B_x;B_y$, também conhecida por Soret), sendo a banda característica que indica a aromaticidade do macrociclo. Dependendo dos substituintes, o comprimento de onda de absorção máxima desta banda pode variar entre 390 a 425 nm. Outras quatro bandas aparecem em menores energias e são conhecidas por bandas Q ($Q_x;Q_y$), situadas entre 480 a 700 nm. Estas quatro bandas, de transições proibidas por simetria, são as responsáveis por conferir as diferentes cores aos diferentes derivados porfirínicos. Além disso, as bandas Q são bons indicadores sobre o tipo de estrutura (efeito dos substituintes β - ou *meso*-porfirínicos), permitindo ainda verificar se o macrociclo se encontra ou não coordenado a um metal. Quando não existe coordenação, a estrutura possui uma simetria D_{2h} , enquanto que num complexo metálico há um aumento de simetria, levando a molécula ao grupo D_{4h} (por exemplo, estruturas da Figura 1.3).

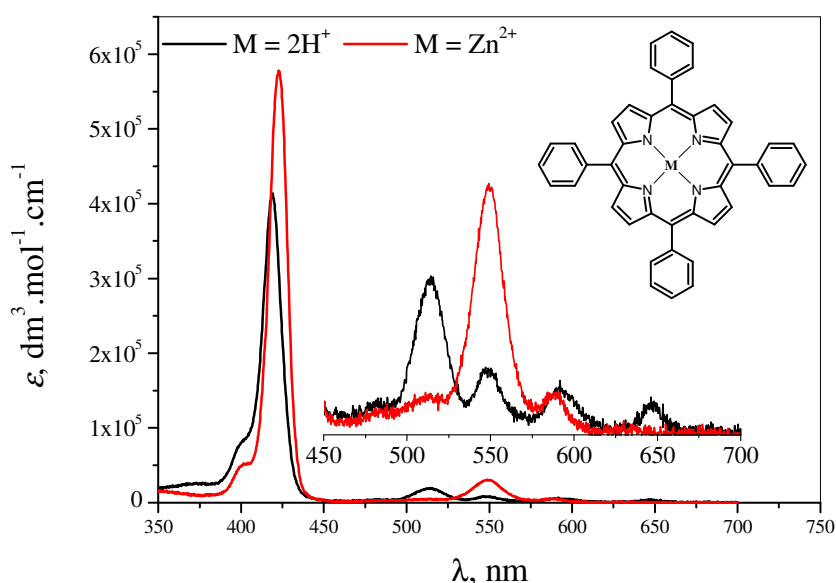


Figura 1. 3. Espectro eletrónico de (—) H_2 -TPP e (—) ZnTPP, em clorofórmio. A banda intensa ($\epsilon \sim 10^5$) é conhecida por banda Soret (banda B) e as demais bandas são as bandas Q. O espectro da H_2 -TPP é classificado como do tipo-etio e o da ZnTPP de espectro regular [3, 10].

Para explicar a origem, número e intensidade destas bandas, a Teoria das Quatro Orbitais (do Inglês, Four-Orbital Models) desenvolvida em 1959 por Martin Gouterman [11] e reforçada por outros pesquisadores na mesma época [12, 13] é comumente empregada.

A classificação de porfirinas de acordo com o espectro eletrónico está fora do escopo deste Documento; porém, esta sistemática encontra-se descrita em livros, sendo de destacar a obra descrita por Martin Gouterman [14] e didaticamente apresentada por L. R. Milgrom [3].

1.2. Porfirinas *meso*-substituídas: métodos de síntese

Os derivados porfirínicos *meso*-substituídos de origem sintética são obtidos através da reação entre o pirrol e, em grande parte dos trabalhos, um aldeído aromático. Desde os primeiros relatos acerca da obtenção destes compostos, as reações são conduzidas sob aquecimento. Várias modificações nos métodos de síntese foram reportadas ao longo da história destes compostos e serão descritos no tópico a seguir. A forma de aquecimento convencional envolve a utilização de aquecimento térmico como fonte de energia e, mais recentemente, métodos mais modernos fazem uso da irradiação de micro-ondas. Ambos os sistemas serão apresentados nos tópicos seguintes.

1.2.1 Metodologia clássica

Após vários estudos, sem êxito, sobre os compostos presentes no sangue, foi somente a partir da segunda década do século XX que o trabalho envolvendo a química de pirróis desenvolveu-se de forma impressionante por Hans Fischer. Entre 1929 e 1940, Fischer apresentou obras compiladas sobre as técnicas de laboratório para a síntese destes compostos [15], sendo distinguido em 1930 com o Prémio Nobel relativo a estes estudos. No período entre 1935-1941, Paul Rothmund [16-19] também deixou seu contributo para o desenvolvimento da síntese destes macrociclos através de um método de preparação de derivados *meso*-substituídos. O procedimento envolvia a reação de condensação entre o benzaldeído e o pirrol numa mistura de piridina e metanol sob pressão, ao refluxo da piridina. Baixos rendimentos eram obtidos (< 1%) e, desde então, indícios nas análises de Rothmund mostravam uma contaminação inerente a qual, mais tarde, foi chamada de clorina.

Mais tarde, em 1964, J. E. Falk [20] compilou uma obra intitulada “Porphyrins and Metalloporphyrins” que contém procedimentos detalhados sobre os métodos sintéticos de obtenção destes materiais. Esta obra foi melhorada, posteriormente, em 1975 por Smith [20, 21] e colaboradores. Na mesma época de edição da obra de Falk, Alan D. Adler, Frederick Longo e seus colaboradores [22] apresentavam um método inovador e com rendimentos muito superiores aos alcançados por Rothmund. O método conhecido por “Método de Adler-Longo-Finarelli”, ou simplesmente por “Método de Adler”, foi amplamente utilizado e as porfirinas obtidas apresentavam-se com um rendimento satisfatório [21-25] em relação ao método de Rothmund. As porfirinas que tiveram maior interesse sintético foram aquelas derivadas de aldeídos aromáticos, normalmente o benzaldeído e seus derivados.

A partir do método de Adler, muitos trabalhos foram reportados envolvendo o estudo de diversas porfirinas, permitindo a síntese de uma grande variedade destes compostos. Aproximadamente, para cada aldeído aromático sintetizado, há uma tetra-arilporfirina correspondente [2]. Assim, devido ao número de trabalhos que fora ampliado nesta área, em 1978, David Dolphin editou uma série de livros intitulados “The Porphyrins”, onde foram descritos vários procedimentos de preparação, caracterização e propriedades destes compostos [26].

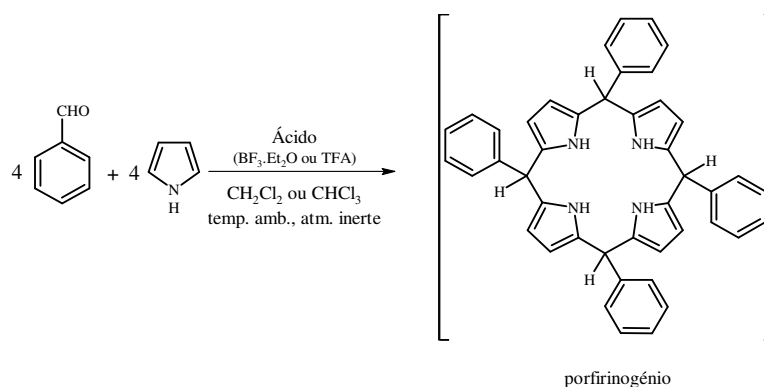
Apesar da grande evolução nos estudos de síntese, a caracterização e a aplicação destes compostos permanecia limitada, pois certos derivados porfirínicos, nomeadamente aqueles que apresentavam dois substituintes nas posições 2,6 do grupo fenilo (Figura 1.4), continuavam a apresentar baixos rendimentos químicos. Para estes derivados, rendimentos da ordem dos 10% (ou menos) eram obtidos e, até então, não existia nenhuma outra rota sintética simples que melhorasse a eficiência da síntese.

Em 1985, o Grupo de Investigação da Universidade de Coimbra reportou um método envolvendo dois estágios de síntese [27]. O primeiro envolvia a preparação de um intermediário, o porfirinogénio, que, numa etapa posterior, era oxidado à porfirina correspondente através da adição de DDQ ou por via fotoquímica [27].

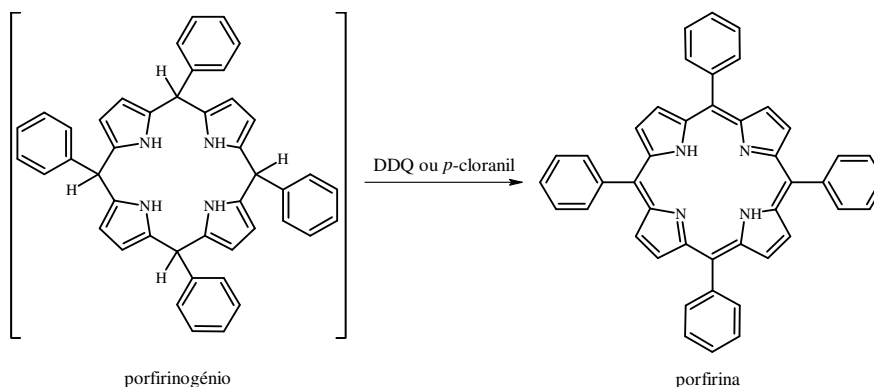
Dois anos mais tarde, em 1987, J. Lindsey estudou em detalhes este tipo de sistema o qual também consistia na preparação de *meso*-tetraaril-porfirinas através de 2 etapas sintéticas

[2, 28]. Neste método, a síntese é realizada em duas etapas, sendo a primeira a condensação entre o aldeído e o pirrol catalisada por um ácido de Lewis (por exemplo, BF_3) à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte num solvente clorado (CHCl_3 ou CH_2Cl_2). Após o tempo de reação (que é acompanhada por HPLC ou UV-Visível) necessário para formar o porfirinogénio, procede-se à etapa de oxidação, empregando DDQ ou *p*-cloranil para este fim. O Esquema 1.1 apresenta de forma esquemática o procedimento desenvolvido por Gonsalves [27] e Lindsey [28].

1º. Passo: Formação do porfirinogénio



2º. Passo: Oxidação do porfirinogénio à porfina



Esquema 1. 1. Esquema sintético do procedimento de síntese da tetrafenilporfina desenvolvido por J. Lindsey e Gonsalves.

Apesar de tornar o método um pouco mais dispendioso, a vantagem de trabalhar com soluções extremamente diluídas ($0,1 - 0,001 \text{ mol. dm}^{-3}$) e empregar solventes clorados consistiu em aumentar consideravelmente o rendimento dos derivados porfíricos

2,6-fenilsubstituídos (Figura 1.4). Por exemplo, para o composto 5,10,15,20-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina (H_2 -TDCPP) (Figura 1.4-B), o rendimento obtido pelo método de Adler girava em torno de 2% [25] e para este mesmo método, porém modificando concentrações e solventes, o rendimento eleva-se para a casa dos 5% [29]. Já no método de Lindsey, o rendimento deste mesmo composto vai para a ordem dos 19% [30].

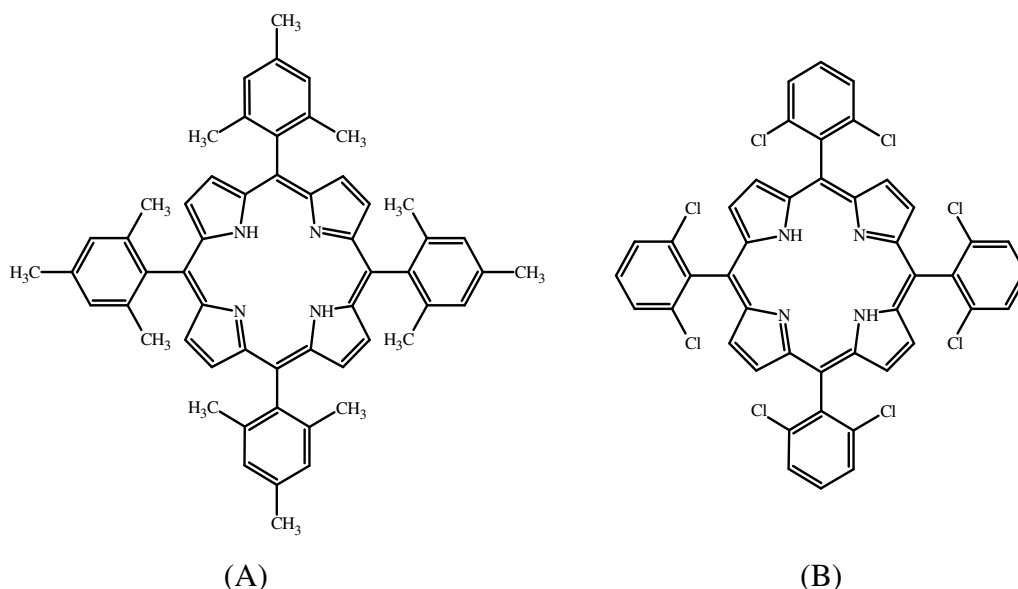


Figura 1. 4. Porphirinas substituídas nos grupos *meso*-fenilo. Os rendimentos obtidos para estes compostos seguindo o método de Adler são inferiores a 5% (A) H_2 -TMP e (B) H_2 -TDCPP.

Adaptações de um ou de outro método foram feitas com o propósito de conseguir melhores rendimentos, tornar a reação mais limpa, evitar o uso de solventes clorados e tóxicos e promover reações mais rápidas [30-35]. É de destacar uma adaptação proposta por Gonsalves *et al.* que descreveram o uso do nitrobenzeno como oxidante adicional (além do próprio oxigénio do ar) à síntese, com o objetivo de promover a oxidação *in situ* do porfirinogénio e evitar a formação da correspondente clorina [29].

Os métodos sintéticos passaram por um grande número de modificações. A cada derivado sintetizado, novas aplicações são encontradas, novas propriedades são mensuradas e muitos resultados são compilados na literatura técnico-científica. Assim, tal como aconteceu no passado, mais uma obra sobre esta fascinante classe de compostos foi recentemente escrita, sendo talvez a maior obra até então disponível para uma só classe de compostos. Tal obra, intitulada de “The Porphyrin Handbook”, possui 20 volumes que

descrevem toda a história, descrição de suas propriedades, métodos sintéticos, aplicações, dados espectroscópicos, cristalográficos, eletroquímicos e muito mais sobre porfirinas e outros macrociclos tetrapirrólicos, como as ftalocianinas.

Atualmente, novos procedimentos de síntese de porfirinas ainda são objetos de interesse de muitos grupos de pesquisa no mundo todo, já que para a funcionalização destes compostos, a síntese da porfirina propriamente dita ainda permanece como um passo chave para o seu desenvolvimento. Métodos alternativos têm sido empregados para a obtenção destes materiais, dentre os quais destacam-se o uso de materiais mesoporosos como catalisadores [36], o uso de ácido *p*-toluenossulfônico empregando o procedimento em duas etapas [32], o uso de MnCl_2 na obtenção de Mn-Porfirinas diretamente utilizando triclorofenol como solvente/catalisador [37], o emprego de líquidos iônicos enquanto solventes/catalisadores [38, 39], a síntese sem solvente na presença de carvão ativado [40], sistemas aquosos [41], em busca da “química verde”, e o uso de irradiação de micro-ondas, tal como mencionado anteriormente.

Devido à vasta gama de aplicações dos derivados porfirínicos, desde as primeiras sínteses procurou-se desenvolver novos compostos, tendo como objetivo final a elaboração de estruturas mais sofisticadas. No entanto, os rendimentos não são elevados e a purificação é, normalmente, dispendiosa [19, 23, 28]. Entre os vários derivados porfirínicos, os substituídos nas posições *meso* têm sido particularmente atrativos, atendendo a sua simplicidade de obtenção.

De facto, a síntese destes compostos parte de reagentes simples como o pirrol e o aldeído, através da condensação entre estes compostos catalisada por ácido, tal como se ilustrou no Esquema 1.1.

Sob esta linha, será de realçar novamente a existência de três métodos correntemente utilizados em laboratórios, já referidos anteriormente, o método de Rothmund [16], o de Adler [23] e o método de Lindsey [28].

De uma forma resumida, podemos comparar estes métodos sob alguns parâmetros sintéticos, tal como apresentado na Tabela 1.1.

Tabela 1. 1. Vantagens e desvantagens dos métodos sintéticos de porfirinas*.

Métodos de síntese de porfirinas ¹			
	<u>Rothmund</u>	<u>Adler</u>	<u>Lindsey</u>
Solvente	Piridina	Ácido propiónico ou Ácido acético	Diclorometano ou Clorofórmio
Temperatura	220 °C	141 °C 120 °C	25 °C
Catalisador	-	O próprio solvente	TFA BF ₃ .eterato BF ₃ .eterato/etanol
Oxidante	-	O ₂	DDQ ou <i>p</i> -cloranilo
Concentração dos reagentes	3,6 mol.dm ⁻³	0,3 – 1,0 mol. dm ⁻³	0,1 – 0,001 mol. dm ⁻³
Tempo de reação	48 h	0,5 – 1,0 h	1h
Procedimentos	Uma só etapa	Uma só etapa	Duas etapas
Purificação	Separar os cristais	Filtração	Cromatografia
Rendimento	< 10%	~ 20%	Acima de 40%
Amplitude do método	Muito restrito	Modesto	Amplio

* Tabela adaptada a partir da referência [2]; ¹A título ilustrativo, os rendimentos apresentados são relativos à 5,10,15,20-*meso*-tetrafenilporfirina (H₂-TPP).

De acordo com a tabela anterior, a síntese deste grupo de macrociclos ainda é um importante ponto a ser investigado, pois o tempo de síntese associado ao trabalho de purificação e os baixos rendimentos levam ao comprometimento da facilidade de aplicação destes materiais.

Uma classe de porfirinas *meso*-substituídas que receberam menor atenção que os derivados fenil-substituídos foram aquelas contendo substituintes heterocíclicos contendo um anel de tamanho inferior ao de 6 ligações. O tópico que segue apresenta uma breve revisão sobre a síntese, as características e aplicações de alguns derivados imidazólicos. A razão desta breve descrição sobre esta particular classe de derivados porfirínicos deve-se ao facto de os derivados deste género terem sido utilizados neste trabalho, onde as suas atividades catalíticas foram avaliadas.

1.2.1.1 Imidazolil-porfirinas

Imidazol é um representante da família dos azóis, especificamente o 1,3-azol, sendo um composto versátil na química de heterociclos [42]. Atualmente, grande parte da química do imidazol está ligada à sua utilização em líquidos iônicos, sendo o componente catiónico desses compostos [43-50]. Na química de porfirinas, estes compostos e alguns derivados foram empregados como ligandos axiais dos complexos metaloporfirínicos, principalmente nos casos em que a metaloporfirina é empregada como catalisador, sendo necessária a presença de um quinto ligando [51-54] (como será apresentado posteriormente). Por outro lado, a síntese de porfirinas contendo substituintes compostos por um anel heterocíclico de 5 ligações está voltada para a construção de sistemas supramoleculares e em estudos envolvendo óptica não-linear [55-60].

No que se refere à utilização de azóis no preparo de porfirinas, poucos trabalhos foram reportados referentes a este tipo de derivados [61-64]. Em particular, os derivados contendo imidazol são os que têm recebido mais atenção. Será de referir um trabalho de Milgrom *et al.* [64] sobre a preparação de macrociclos do tipo *N*-substituído-imidazol-2-il porfirina e um outro trabalho, também referente aos procedimentos sintéticos de derivados porfirínicos simétricos com substituintes do tipo 1H-imidazol-5-il [65].

Trabalhos envolvendo imidazolil-metaloporfirinas na formação de sistemas supramoleculares e fotossintéticos foram publicados quase que em sua totalidade pelo grupo nipônico liderado pelo Professor Kobuke [55, 56, 58-60, 66-69]. Outros artigos, no entanto, voltam a atenção ao uso deste tipo de derivados em PDT [70, 71]. Vale a pena realçar que nestes casos as porfirinas contendo imidazol são derivados do tipo 5,15-bis-(imidazolil)porfirinas, vulgarmente designadas por *trans*-A₂B₂. A síntese dos compostos *trans*-A₂B₂ só é alcançada por procedimentos empregando dipirrometano como reagente de partida, sendo necessário mais do que um passo sintético para a sua obtenção [60, 72]. No entanto, a formação de derivados tetrassubstituídos dá-se apenas pelo método de Adler [64], já que a obtenção de porfirinas tetrassubstituídas a partir de aldeído com um hetero-átomo falha quando o procedimento de preparação em duas etapas é aplicado [2].

Milgrom *et al.* publicaram a síntese da 5,10,15,20-tetraquis(1*H*-imidazol-2-il)porfirina em 1991, porém sem muito sucesso já que o rendimento obtido foi inferior a 7%, sendo necessário proceder à proteção do imidazol antes da síntese da correspondente porfirina [64].

Estudos de interação de macrociclos porfirínicos com DNA mostraram que porfirinas catiónicas diazólicas são superiores aos derivados catiónicos contendo anel de 6 ligações, nomeadamente os derivados 2- e 4-metilpiridínioporfirinas [73, 74].

As diazol- (imidazol e pirazol), tiazol- e outras porfirinas contendo substituintes com anel de 5 ligações têm recebido muita atenção da classe médica após os estudos de B. J. Day, J. Crapo e colaboradores com este tipo de derivados. Os estudos mostraram que os complexos de manganês destas porfirinas são excelentes agentes antioxidantes e foram empregadas como modelos biomiméticos de enzimas *superóxido dismutase* (SOD) [74-77]. Neste sentido, esses mesmos pesquisadores patentearam alguns derivados porfirínicos, sendo de destacar aquelas *meso*-tetraquis e 5,15-bis(1,3-dialquilimidazólio-2-il)porfirinas [78], preparadas a partir de *N*-alquil-imidazol-2-carboxaldeído.

Os derivados (imidazol-2-il)porfirínicos *N*-substituídos apresentam-se na forma de atropo-isómeros [64], característica comum nos derivados *meso*-substituídos *orto*-fenílicos [79-84]. A partir de certas conformações atropo-isoméricas, algumas “super-estruturas” foram elaboradas com as mais diversas aplicações. Alguns exemplos compreendem “picket-fence porphyrins”, criadas por Collman *et al.* [85], “basket-handle” [86], “pocket” [87], dentre outras (por exemplo, “picnic-basket”, “gyroscope”, “octopus” e “twin-coronet”, cujas referências já foram revistas por Rose *et al.* [82]). Esta característica não é perceptível a partir do espectro eletrónico da porfirina, mas torna-se evidente durante o processo de purificação (por cromatografia em camada fina) e pelo seu espectro de ^1H e ^{13}C RMN. Este fenómeno ocorre devido à elevada barreira rotacional existente entre os hidrogénios β -pirrólicos e o grupo *N*-substituinte do imidazol. No referido caso de uma *meso*-tetraquis(*N*-alquilimidazol-2-il)porfirina, quatro formas atropo-isoméricas são possíveis, tal como ilustra a Figura 1.5.

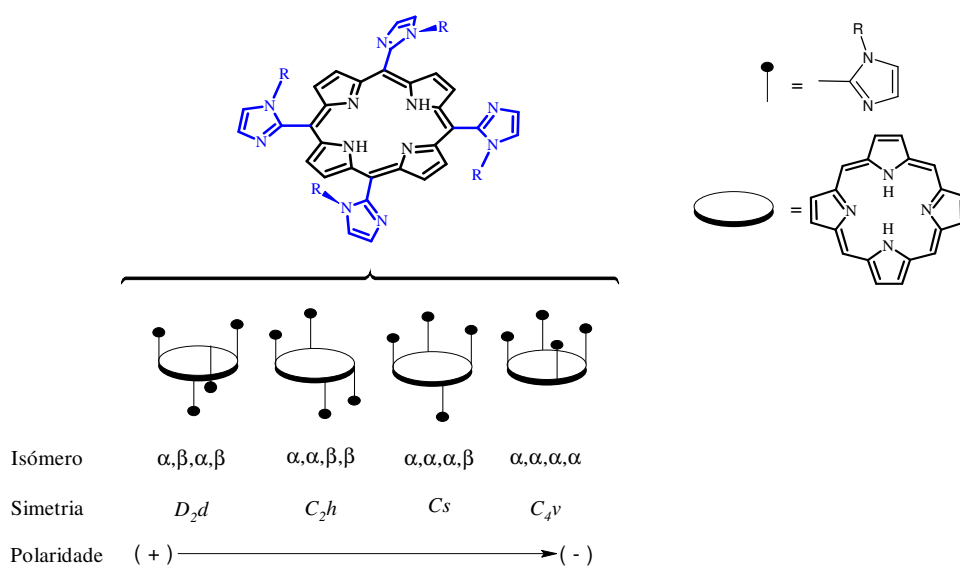


Figura 1. 5. Elucidação das formas rotacionais da H₂-TMImP. Os dados de simetria foram estabelecidos de acordo com a referência [79] e os dados referentes à polaridade das formas foram baseados em resultados de HPLC, a partir da referência [84].

Estudos envolvendo derivados contendo substituintes imidazólicos nas posições *meso*-porfirínicas serão estudados em pormenor nos capítulos posteriores.

O trabalho desenvolvido nesta Tese, no que diz respeito à síntese dos derivados porfirínicos, fez uso da irradiação de micro-ondas. Desta forma, como será apresentada adiante, a utilização de irradiação de micro-ondas veio auxiliar a síntese com vantagens, as quais não são conseguidas com método de aquecimento convencional. A seguir, apresenta-se uma breve descrição sobre a utilização desta fonte de energia em síntese orgânica.

1.2.2 Síntese assistida por irradiação de micro-ondas

Ainda hoje, buscam-se meios cada vez mais eficientes e rápidos para acelerar reações químicas e, neste contexto, a irradiação de micro-ondas como forma de aquecimento vem sendo cada vez mais utilizada para promover este efeito [88-94].

O uso da irradiação de micro-ondas (MW) como fonte de energia foi inicialmente aplicado por Gedye [95] e Giguere e Majetich [96] em 1986 e, desde então, há mais de 4000

trabalhos publicados onde houve a utilização de irradiação de micro-ondas. Várias compilações podem ser encontradas na literatura da especialidade [91, 97-99], fazendo-se destacar uma revisão recente do Prof. O. Kappe [100].

No espectro eletromagnético, a região das micro-ondas compreende-se entre a radiação infravermelho e a radiação de radiofrequência, possuindo um comprimento de onda variável entre 1 centímetro e 1 metro (o que corresponde às frequências de 30 GHz e 300 MHz, respectivamente) [88]. Na faixa de 1-25 cm, utilizam-se as micro-ondas em sistemas RADAR e, no outro restante de faixa espectral (ou seja, até 1 metro), nos sistemas de telecomunicações. De forma a evitar interferências nos sistemas citados, aparelhos de micro-ondas domésticos e industriais operam, normalmente, com frequências de 2,45 GHz (12,2 cm) ou 900 MHz (33,3 cm), sendo mais comum o primeiro [88, 97].

A teoria detalhada da interação entre radiação e matéria e, especificamente, a teoria sobre o aquecimento provocado pela radiação micro-ondas está muito bem esclarecida na literatura [88, 92, 93, 97, 101-104], assim como o crescimento da utilização da radiação micro-ondas em Química Orgânica [97, 103, 105-111].

Talvez a principal vantagem do uso da radiação micro-ondas em síntese orgânica seja a drástica redução do tempo necessário para completar uma reação química. Na verdade, a radiação de micro-ondas não é simplesmente uma fonte de energia para promover o aquecimento de substâncias; o aquecimento é um fenómeno resultante do acoplamento entre a radiação e as moléculas presentes no meio reacional [88, 91, 93, 112]. Diferentemente do que acontece em um sistema reacional clássico (envolvendo a mistura reacional imersa em uma banho de óleo a uma dada temperatura), a interação radiação-matéria faz com que sejam criados pontos de alta temperatura (conhecidos como “hot spots”), que é o efeito termal associado à radiação micro-ondas [98, 99]. O efeito não-termal (conhecido em inglês como *athermal microwave effect*, *microwave effect* ou *dielectric heating effect*) resulta do efeito da polarização dipolar. Este efeito está fortemente associado à natureza da molécula ou moléculas presentes num sistema reacional. Quanto maior for a polaridade da molécula, mais pronunciado será o efeito micro-ondas.

Normalmente, este efeito é esperado para situações com solventes e reagentes com elevada polaridade e com intermediários de natureza igualmente polar. Desta forma, espera-se que o estado de transição da reação seja mais bem estabilizado e uma melhor organização molecular observada. Como consequência, a energia de ativação do sistema (E_a) será reduzida, assim como a variação da entropia no estado de transição, a qual também será menor (Figura 1.6, $\Delta S_{(\Delta)} > \Delta S_{(MW)}$) [98, 99, 104].

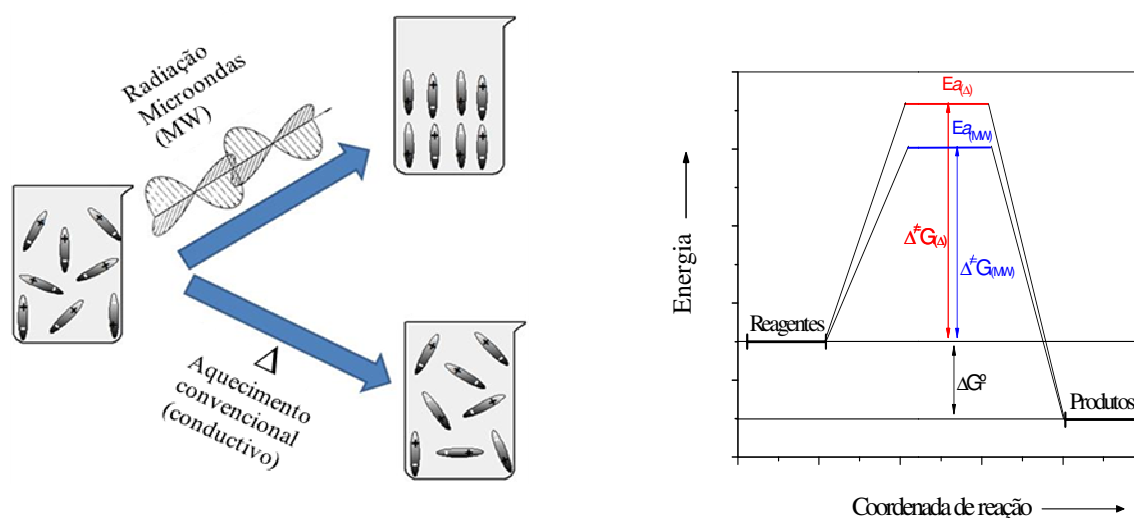


Figura 1. 6. Esquerda: visão esquemática de um processo de aquecimento de uma mistura reacional via irradiação de micro-ondas (aquecimento dielétrico) e método clássico (condutivo). Direita: visão mecanística e energética da reação quando conduzida em micro-ondas (MW) e em banho de óleo (Δ).

Como ilustrado na figura anterior, a interação radiação-matéria proporciona uma melhor organização molecular no sistema reacional, o que não acontece com o aquecimento convectivo clássico (termal). Termodinamicamente, podemos associar essa organização a uma redução da entropia e da energia de ativação do sistema sob estudo. Através das correlações termodinâmicas [113-116], pode-se, assim, obter os parâmetros energéticos associados ao sistema em estudo.

O uso da irradiação de micro-ondas na síntese de porfirinas data de 1992, quando foi realizada a condensação entre benzaldeído e pirrol num aparelho monomodo na presença de sílica gel (“*dry media*”), obtendo-se o macrociclo com rendimento de 9,5% [117]. Anos mais tarde, em 2001, Chauhan e colaboradores reportaram a síntese de vários derivados porfirínicos *meso*-substituídos através da utilização da irradiação de micro-ondas, utilizando um aparelho doméstico. Os rendimentos foram satisfatórios quando comparados àqueles obtidos por aquecimento convencional com a vantagem da drástica redução no tempo de síntese [118]. Liu e colaboradores reportaram a síntese de um derivado porfirínico (H₂-4TBPP) com rendimento de 56% em apenas 5 minutos de irradiação [119, 120]. Na mesma época, Chauhan *et al.* [121] reportaram a preparação de metaloporfirinas através do uso da irradiação de micro-ondas. Um trabalho similar ao de Chauhan foi publicado no mesmo ano por um Grupo indiano [122].

Em 2007, o Grupo de Investigação da Universidade de Coimbra, liderado pelo Professor A. M. d’A. Rocha Gonsalves, publicou um trabalho envolvendo a síntese de vários derivados porfirínicos utilizando um micro-ondas doméstico para esta finalidade [123]. Para a H₂-TPP, por exemplo, o valor obtido de rendimento foi de 20% em 5 minutos de reação.

O Grupo do Departamento de Química da Universidade de Aveiro, liderado pelo Professor J. A. S. Cavaleiro, reportou a síntese da H₂-TPP sob irradiação de micro-ondas, através de uma sistemática otimização das condições reacionais utilizando para isso um aparelho Milestone multi-modo [124]. O rendimento obtido para o derivado supracitado, nas melhores condições encontradas, foi de 35% em 5 minutos. Os resultados indicaram que há uma redução na energia de ativação durante a síntese conduzida em micro-ondas quando comparada ao método clássico.

Dean *et al.* [125] reportaram o uso da irradiação de micro-ondas na obtenção de metalocomplexos de porfirinas e clorinas num aparelho monomodo.

Uma outra aproximação, em duas etapas reacionais, foi reportada por Lucas e colaboradores em um trabalho envolvendo a síntese da H₂-TPP em micro-ondas catalisada por iodo (I₂), seguida da oxidação do material com *p*-cloranil, também sob ação da irradiação de micro-ondas [126].

Outros estudos envolvendo o uso de micro-ondas também foram reportados na literatura da área na síntese de outros macrociclos tetrapirrólicos [127], na preparação de derivados porfirínicos assimétricos [128] e de modificações estruturais nos macrociclos porfirínicos [111, 129, 130].

Em 2009, Yaseen *et al.* [131] propuseram uma rota sintética utilizando a irradiação de micro-ondas na preparação do macrociclo porfirínico seguida de posteriores modificações estruturais, também fazendo uso da energia de micro-ondas. No mesmo ano, McKay e colaboradores [132] utilizaram o procedimento desenvolvido pelo Grupo de Aveiro para preparar derivados porfirínicos com “super-estruturas”.

1.3 Intervenção catalítica *in vivo* de metaloporfirinas

Será de mencionar nesta breve introdução a intervenção catalítica *in vivo* de vários compostos naturais contendo grupos do tipo metaloporfirínico. A compreensão de tal envolvimento é um marco no conhecimento químico-biológico da vida e tem sugerido aplicações miméticas para outros compostos não naturais.

1.3.1 Citocromo P450, Oxidase e Peroxidase

O heme consiste num macrociclo do tipo porfirina (protoporfirina-IX) coordenado com um íon de ferro(II) [3, 133-135]. A este íon coordena-se também (mono- e/ou bis-coordenado) o ligando derivado do invólucro proteico conferindo, no último caso, uma estrutura de coordenação octaédrica [134].

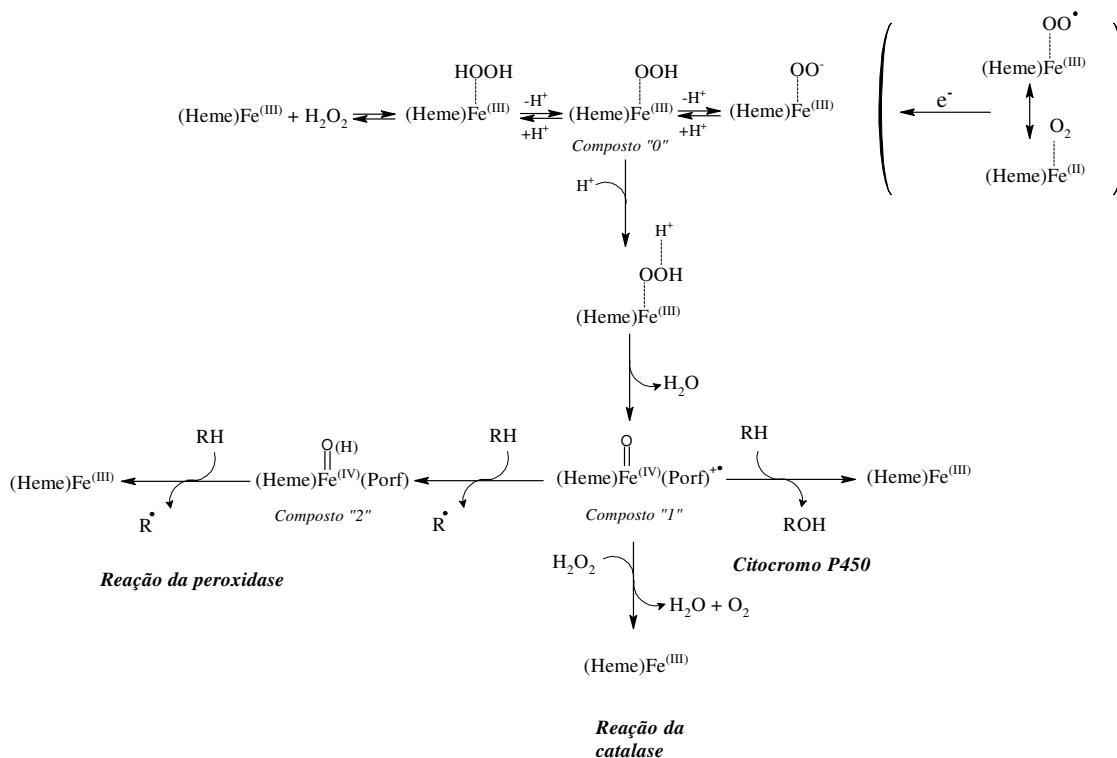
Hemoproteínas estão presentes no organismo e com funções que vão desde o transporte de elétrons (citocromos), transporte e armazenamento de moléculas pequenas (por exemplo, O₂, na hemoglobina e mioglobina), na catálise de uma gama de reações vitais (peroxidases, oxidases e catalases). Dentre essas formas catalíticas, temos mais detalhadamente as oxidases (citocromos *a*, *b* e *c*), peroxidases (*horseradish peroxidase* – HRP), catalases e monooxigenases (citocromo P450).

Enquanto que na hemoglobina e mioglobina o íon de ferro (cofator da enzima) liga-se ao oxigénio molecular reversivelmente através de um sistema em equilíbrio $\text{Fe(II)-O}_2 \rightleftharpoons \text{Fe(III)-O}_2^{\bullet-}$ [136], nos demais sistemas do tipo heme, denominados de citocromos [137], há um sistema redox ($\text{Fe}^{2+} \rightleftharpoons \text{Fe}^{3+}$) envolvido.

O composto do tipo ferro-oxo é proposto como sendo o intermediário nas reações das hemoproteínas como o citocromo P450, citocromo oxidase e peroxidases [134, 138, 139].

Diferentemente do *citocromo* P450 (que será apresentado mais à frente), a *citocromo oxidase* é uma enzima terminal na cadeia respiratória dos organismos aeróbios que promove a redução do oxigénio molecular num sítio ativo que consiste de um sistema ferro-heme e um íon cobre. A *peroxidase* oxida uma ampla variedade de substratos orgânicos e inorgânicos utilizando peróxido de hidrogénio a partir de um sítio ativo do tipo heme. Já a *catalase*, apesar da semelhança mecanística, é uma das mais potentes enzimas do corpo humano e tem a função de dismutar o peróxido de hidrogénio para evitar o “stress” oxidativo celular. Embora as reações sejam diferentes do ponto de vista cinético e termodinâmico, os passos necessários para a ativação do oxigénio molecular nestas enzimas são, em geral, similares, tal como pode se observar no Esquema 1.2.

Apesar das enzimas supracitadas possuírem um centro reacional constituído por um macrociclo porfirínico e de todas formarem uma espécie metaloxo como componente ativa para as reações posteriores, há um elemento que lhes confere a diferença na atividade enzimática. Esta diferença é atribuída ao resíduo oriundo do invólucro proteico que se liga ao íon metálico. No caso do *citocromo P450*, sabe-se que este ligando é um resíduo de cisteína que está ligado ao íon ferro via ponte de enxofre [134, 138-140]. Na *peroxidase*, a histidina ocupa este lugar [141-143] enquanto que na *catalase* tal posição é ocupada por um resíduo de tirosina [134, 138, 143-145]. Cálculos teóricos [144, 146-149] e observações experimentais [150-152] apontam que a natureza do ligando axial é o fator responsável pela exata funcionalidade, especificidade e quimiosseletividade nas reações catalisadas por estas enzimas. Alguns pesquisadores [139] acreditam que tal diferença não é devida à natureza do ligando axial, mas sim ao sistema proteico. De qualquer forma, a exata espécie ativa responsável pela reação catalítica é ainda algo de intenso debate na literatura específica.



Esquema 1. 2. Formação das espécies hipervalentes de ferro nos diferentes sistemas (adaptado da referência [139]).

Metaloenzimas catalisam um vasto número de reações biológicas oxidativas que são cruciais nos processos vitais. As enzimas do citocromo P450 são hemoproteínas que “ativam” o oxigénio molecular, promovendo o metabolismo oxidativo de uma grande variedade de compostos lipofílicos; são oxoredutases que, ao incorporar um átomo de oxigénio num determinado substrato, reduzem o outro átomo a água (através de um processo de redução envolvendo dois eletrões) [133, 153]. Curiosamente, o nome citocromo P450 vem do perfil da absorção eletrónica desta hemoproteína quando ligada ao CO, em sua forma reduzida. O comprimento de onda máximo de absorção característico nesta situação é assinalado em 450 nm. O nome citocromo é devido ao facto de ser uma hemoproteína e a letra “P” por ser um pigmento [133, 153-157].

As enzimas do citocromo P450 foram isoladas a partir de mamíferos (por exemplo, fígado, rins, pulmão, intestino e córtex adrenal), assim como em insetos, plantas, fungos e bactérias. Em células eucariotas, estas enzimas existem como uma hemoproteína ligada a uma membrana contendo cerca de 500 aminoácidos. O sítio ativo destas enzimas foi

descoberto a partir de análises estruturais obtidas através de raios-X, sendo extremamente simples por conter, em seu interior, a Fe^{III} (protoporfirina IX) como grupo prostético imerso profundamente num meio hidrofóbico da porção proteica. Este grupo prostético possui um resíduo de cisteinato como quinto ligando, enquanto que a outra face metálica permanece livre para a ativação do O_2 [158]. A Figura 1.7 ilustra a enzima e destaca o grupo prostético.

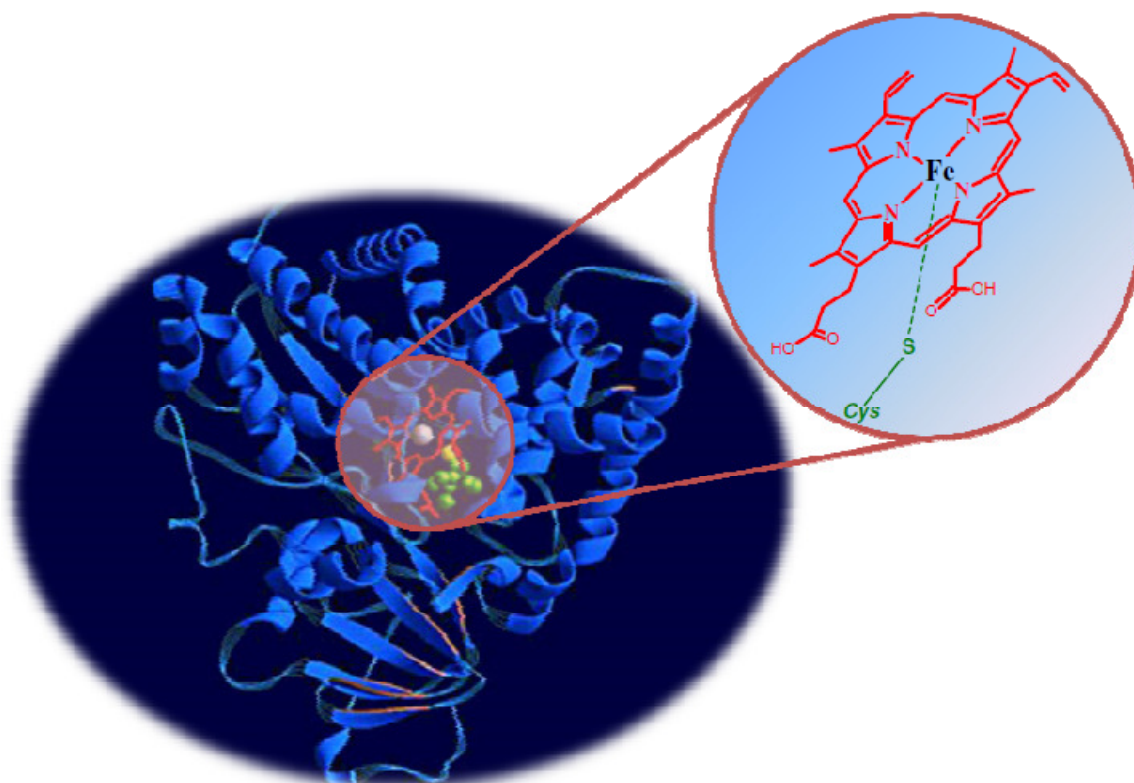
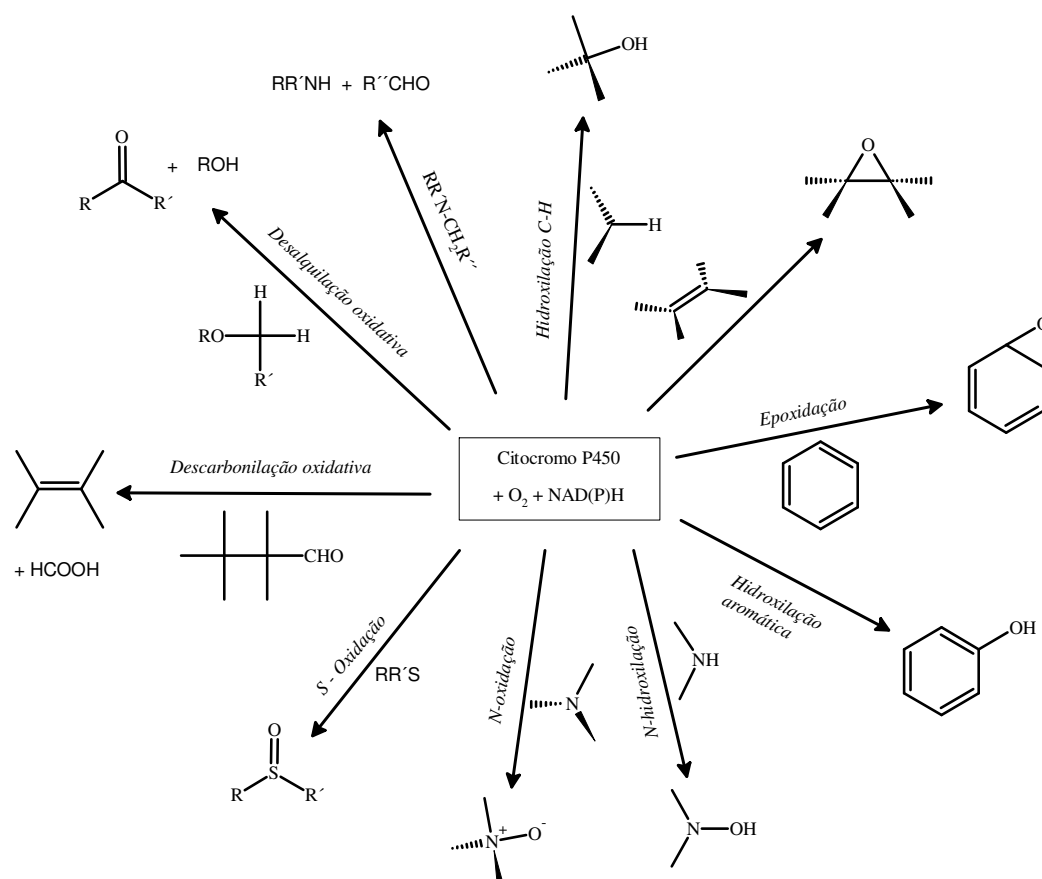


Figura 1. 7. Citocromo P450. Em destaque, a Fe^{III} Protoporfirina IX ligada axialmente ao resíduo de cisteína.

As enzimas deste grupo desempenham um papel fundamental na oxigenação de compostos (xenobióticos) assim como na síntese de esteróides e prostaglandinas. O Esquema 1.3 apresenta um conjunto amplo das reações catalisadas pelo citocromo P450 [133]. Devido à importância de ação dessa enzima, ela tem sido exaustivamente estudada por pesquisadores em todas as áreas da Ciência (químicos, biólogos, médicos, dentre outros) [133, 153, 155, 159-164].

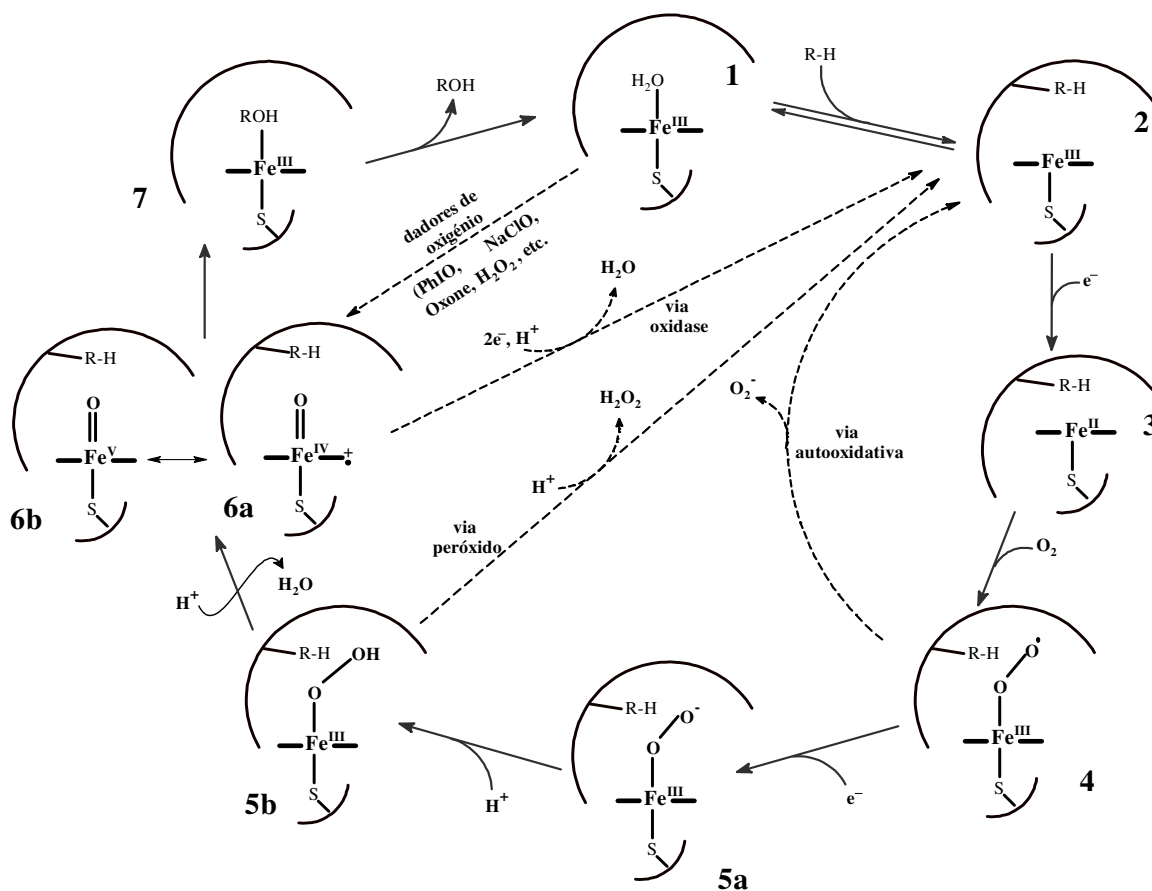


Esquema 1. 3. Reações químicas catalisadas pela família de enzimas do citocromo P450.

Os estudos conducentes a este sistema enzimático levaram a resultados que permitiram entender (mas não em sua totalidade) a *molecularidade* da reação catalisada por esta enzima. O ciclo catalítico proposto e aceite na literatura da área é apresentado a seguir [133, 140, 165-167]. Acredita-se que a forma cataliticamente ativa da enzima seja uma espécie eletrofílica (espécie **6a** e **6b**, Esquema 1.4). A partir da enzima em seu estado de baixo-spin (*resting state*, espécie **1** com $S=1/2$), o envolvente proteico mantém o substrato próximo ao centro metálico da enzima, gerando a espécie **2** (uma espécie parcialmente de alto-spin, $S=5/2$, já que este passo é reversível) e deslocando a água, que encontrava-se axialmente ligada ao ferro. Apesar do substrato sofrer a oxidação apenas no final do ciclo, a sua presença na proximidade do centro metálico causa a deslocação da água e provoca uma perturbação no sistema, deslocando o ião de ferro do plano da porfirina. Estas alterações facilitam a etapa posterior de redução por 1 elétron, normalmente assistida pelo $NAD(P)H$, o que conduz à formação de **3**. Neste ponto, o oxigénio molecular (3O_2) liga-se ao ferro(II) do citocromo, criando, a partir das trocas eletrónicas, uma ligação ferro(III)-

oxigénio de natureza radicalar (espécie **4**). A etapa seguinte consiste na injeção de mais 1 eletrão ao sistema, reduzindo-o a um complexo ferro(III)-peroxo (espécie **5a**) que é rapidamente protonado por um resíduo de ácido aspártico (Asp-251) oriundo do invólucro proteico, resultando na espécie **5b**. Vale mencionar que a espécie **5a** é assinalada como sendo uma das espécies responsáveis pela oxidação de alguns substratos, como a descarboxilação de aldeídos e a etapa final de aromatização do ciclo A da androstenediona durante a biossíntese da estrona. Alguns autores acreditam que a espécie **5b**, também conhecida por “*composto 0*”, pode apresentar alguma atividade catalítica [168]. A formação das espécies **6a** e/ou **6b** é resultado de uma segunda protonação (protonação da espécie **5b** pelo resíduo Thr-252), gerando a espécie(s) **6(a,b)**. Este intermediário é formado a partir da clivagem heterolítica da ligação peroxo, gerando água por desidratação. Essa clivagem é auxiliada pelo resíduo de cisteinato proximal devido ao efeito “*push*”, sendo a força motriz para este passo. Os intermediários **5b** e **6(a,b)** apresentam um tempo de vida extremamente curto e nunca foram registados. Esta é a razão pela qual o debate ainda permanece sobre o processo de hidroxilação de alcanos catalisado por este tipo de enzimas. A espécie **6** pode ser representada pelas formas **6a** e **6b**, sendo normalmente conhecida por “*espécie I*”. Essa terminologia significa que o ião ferro está 2 estados de oxidação acima do estado fundamental da enzima e foi primeiramente utilizada para descrever o funcionamento de peroxidases mas, no entanto, seu uso foi expandido para as espécies hipervalentes do citocromo P450. Normalmente, a espécie hipervalente é representada pela estrutura **6a** que, para alguns autores, apresenta-se em um estado tripleto onde o sistema de eletrões pode estar de forma ferromagnética ou anti-ferromagnética. Esta espécie, altamente eletrofílica, agora é capaz de transferir o átomo de oxigénio para o substrato, que encontra-se nas mediações do centro metálico, gerando o correspondente álcool (durante a oxidação de alcanos) ou o correspondente epóxido (durante a oxidação de alkenos) ou, dependendo do substrato, conduzindo a outras reações tal como aquelas exemplificadas no Esquema 1.3. A forma com que essa transferência ocorre também é tema de debate na literatura da área, pois, para alguns casos, sub-produtos são obtidos durante o processo de oxigenação, cujas origens não podem ser explicadas apenas pela presença de uma única espécie oxidante. Após transferido o átomo de oxigénio, o ferro retorna ao seu estado de oxidação mais baixo (Fe^{III}), uma molécula de água liga-se

axialmente ao núcleo metálico e o produto de oxidação é eliminado do centro de reação por ser mais polar que o substrato inicial. Assim, um novo ciclo pode ser reiniciado.

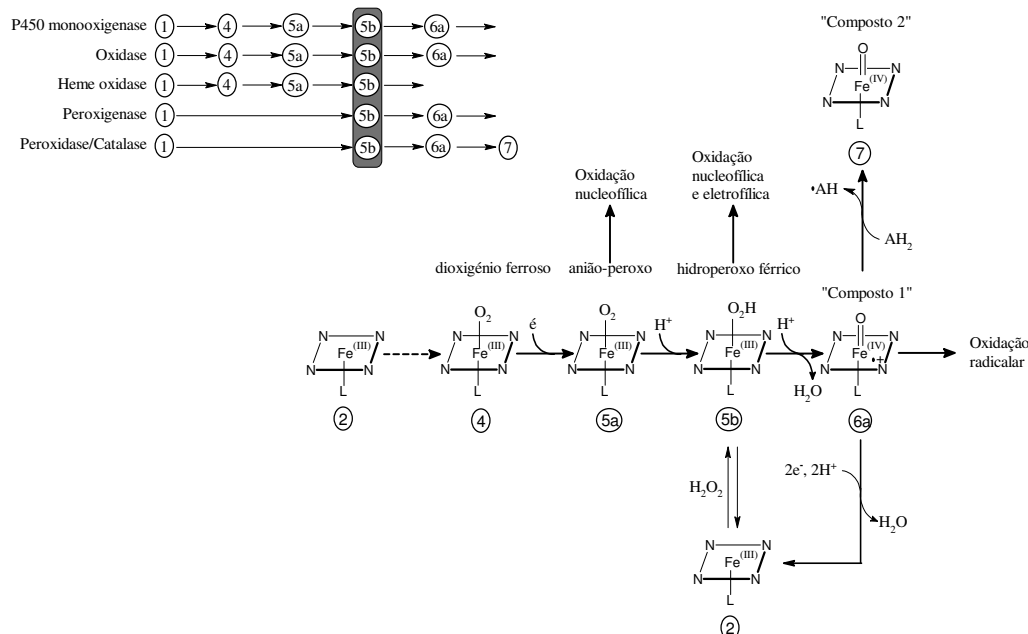


Esquema 1. 4. Suposto ciclo catalítico do citocromo P450, adaptado de Mansuy [167].

Apesar dos inúmeros esforços na investigação científica para compreender o processo catalítico mediado por essa classe enzimática, o mecanismo de ação ainda não foi explicado em sua totalidade. Alternativamente ao ciclo completo para a ativação do oxigênio molecular, um “atalho” para esta ativação pode ser visto na figura através do uso de agentes dadores de oxigênio.

Como foi dito anteriormente, em sistemas naturais como peroxidase, catalase e outras hemoproteínas, a espécie do tipo ferro-hidropéroxido é comum; porém, somente nos citocromos, podemos sugerir uma espécie mais reativa, como a espécie conhecida por

“*composto 1*”. O Esquema 1.5 apresenta sucintamente a formação e a presença destas espécies para os diferentes tipos de hemoproteínas.



Esquema 1. 5 Espécies presentes em diferentes hemoproteínas, extraído de Makris *et al.* [169].

Os primeiros trabalhos relatam o uso de metaloporfirinas como modelos biomiméticos e perácidos como agentes dadores de oxigénio. Assim, a partir do estado inicial do catalisador (Fe^{III}, espécie **1** ou **2**), a espécie ativa (espécie **6a/6b**) pode ser facilmente gerada. Quando o agente dador de oxigénio é o peróxido de hidrogénio, a espécie ativa é gerada a partir de uma espécie similar à **5b**, sendo a rota **2**→**5b** (via contrária à via do peróxido - do inglês, *peroxide shunt*).

Foi através do trabalho desenvolvido com metaloporfirinas como modelos biomiméticos que se tornou possível conhecer cada vez mais sobre a Química desta classe enzimática [158, 165, 170, 171].

1.3.2 Metaloporfirinas como modelos biomiméticos

Neste tópico, segue uma explicação mais detalhada sobre a utilização dos complexos metálicos em uma aplicação muito específica – como catalisadores biomiméticos em reações de oxidação. A Figura 1.8 apresenta a barra cronológica referente à descoberta do citocromo P450 e ao uso de metaloporfirinas como modelos.

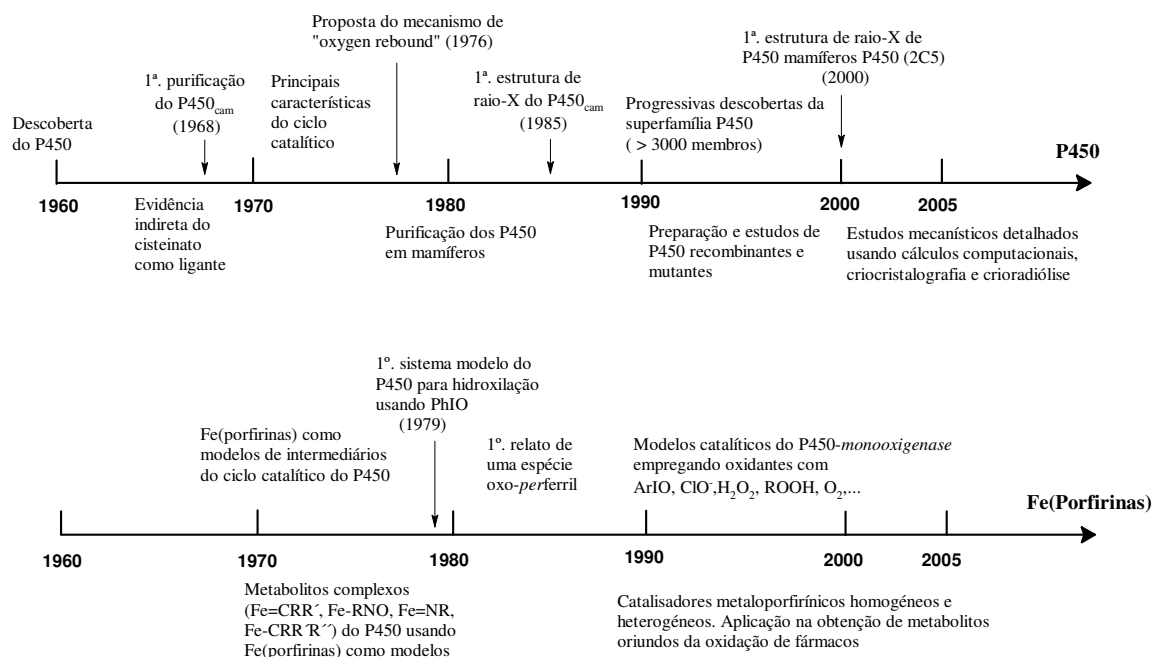


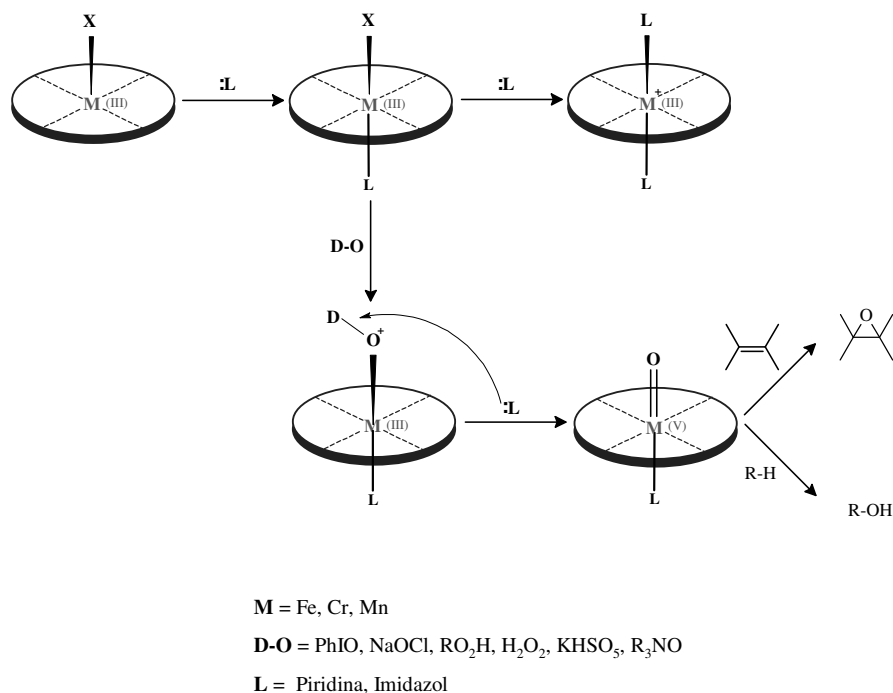
Figura 1.8. Barra cronológica desde a descoberta do citocromo P450 e o uso de metaloporfirinas como sistemas biomiméticos, adaptado de Mansuy [167].

Desde o início dos anos 70, vários grupos desenvolveram estudos cinéticos empregando metaloporfirinas como modelos biomiméticos a fim de se entender os processos naturais de transporte e armazenamento de oxigênio na hemoglobina e mioglobina [165]. Embora estes estudos tenham conduzido os pesquisadores a um profundo conhecimento eletrônico/molecular do sistema natural, nenhum dos modelos empregados foram suficientes para promover a ativação do oxigênio.

Estudos subsequentes foram conduzidos de maneira a mimetizar as enzimas do tipo *monooxygenase* (especificamente, as enzimas da família do citocromo P450). Em 1979, Groves e colaboradores [172] foram capazes de reproduzir sinteticamente uma via do ciclo

catalítico do citocromo P450 (Esquema 1.4, rota **1** → **6a/6b**), empregando os complexos de ferro da H₂-TPP e da protoporfirina IX como catalisadores na reação de oxidação entre alcanos e alcenos e iodosilbenzeno. A partir deste trabalho, outros metalocomplexos, à base de crômio [173] e manganês [174, 175], foram empregados como catalisadores no mesmo tipo de reação. Dentre as metaloporfirinas estudadas, os derivados de manganês mostraram-se mais eficientes que os análogos Cr(III)porfirina e Fe(III)porfirina, sendo o catalisador de escolha nos estudos [165, 175, 176].

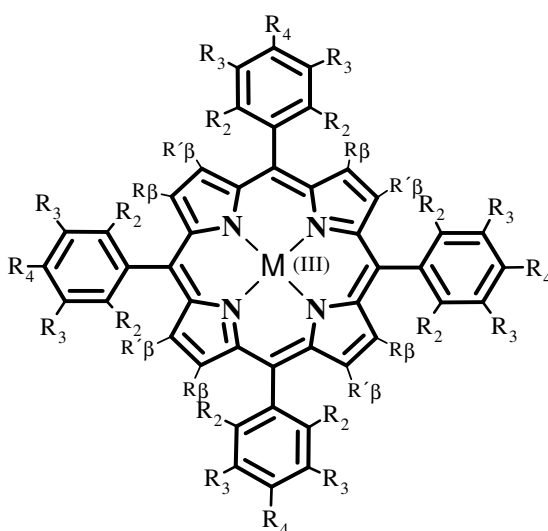
Estudos similares foram conduzidos por outros investigadores na oxidação de diferentes compostos orgânicos [177-179], em diferentes condições catalíticas [51, 150, 180-185] e empregando diversos dadores de oxigénio [186-188], dentre os quais se destacam o iodosilbenzeno, hipoclorito de sódio, hidroperóxido de *t*-butilo (e outros hidroperóxidos de alquilo), monopersulfato de potássio, perácidos, *N*-óxido de aminas, monoperoxifalato de magnésio, periodato de amónio, peróxido de hidrogénio e, até mesmo, oxigénio molecular. Meunier [189, 190] e Montanari [51, 191, 192] estudaram ainda o efeito de aditivos, como imidazol e pirlidina, no sistema reacional catalítico e observaram um efeito sinérgico na catálise. Os resultados obtidos indicaram que o efeito produzido por este tipo de aditivo está intimamente ligado à estabilização eletrónica nos sistemas metaloporfirínicos, além de assistir a clivagem das ligações peroxo no sistema metálico (efeito proximal-distal e efeito Jahn-Teller) [193-195], tal como ilustra genericamente o esquema a seguir.



Esquema 1. 6. Sistema reacional genérico de catálise empregando metaloporfirinas.

Apesar do grande avanço na ativação do oxigênio através de modelos biomiméticos, alguns inconvenientes, tais como a baixa estabilidade do catalisador e a formação de espécies cataliticamente inativas (do tipo dímeros μ -oxo), foram relatadas nos estudos catalíticos empregando metalocomplexos da H_2 -TPP [196]. Para superar este problema, derivados substituídos nos fenilos foram empregados como catalisadores com o objetivo de serem mais estáveis às condições catalíticas. A chamada “segunda geração” de catalisadores caracterizava-se por conter substituintes volumosos e/ou eletronegativos no substituinte *meso*-fenilo (Figura 1.9), principalmente nas posições *orto*-fenílicas. Os derivados porfirínicos mais estudados como exemplo desta segunda geração são os complexos de ferro e manganês da 5,10,15,20-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina e da 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina (Figura 1.9). Uma última alteração na estrutura do catalisador foi conseguida através da substituição de um (até no máximo de oito) hidrogênios β -pirrólicos do macrociclo porfirínico por grupos eletronegativos (-Cl, -Br, -F e $-\text{NO}_2$). Os catalisadores obtidos através desta modificação estrutural foram classificados como sendo os da “terceira geração”. O objetivo principal desta modificação na estrutura do catalisador foi o de evitar o processo de auto-oxidação já que alguns resultados eletroquímicos mostraram que os derivados da 3ª geração tinham um potencial

de oxidação superior aos análogos da 2ª geração [197]. O exemplo pertinente desta geração de catalisadores são os complexos metálicos da *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)- β -octofluoroporfirina (Figura 1.9), nomeada vulgarmente como “Teflon” porfirina. No seguimento de estudos catalíticos empregando derivados da 3ª geração, alguns resultados obtidos tiveram tendência oposta ao esperado uma vez que, em alguns casos, os catalisadores apresentaram-se menos estáveis que os análogos β -não substituídos [198]. Ainda não há um completo entendimento do efeito causado por substituintes nas posições β -pirrólicas da porfirina e nem como os diferentes substituintes afetam os potenciais de oxidação/redução do catalisador. Além disso, a preparação desta geração de catalisadores implica em mais um passo sintético, o que não tornou a aplicação tão atrativa quanto os derivados da 2ª geração.



1ª. geração - M(III)-TPP

$$R_2 = R_3 = R_4 = H; R_\beta = R'_\beta = H$$

$$M(III) = Fe, Mn, Cr$$

2ª. geração - M(III)-TP(subst)P

$$R_2 = Cl, R_3 = R_4 = H; R_\beta = R'_\beta = H$$

$$R_2 = R_3 = R_4 = F; R_\beta = R'_\beta = H$$

$$R_2 = R_4 = CH_3, R_3 = H; R_\beta = R'_\beta = H$$

$$M(III) = Fe, Mn, Cr$$

3ª. geração - M(III)-T-(Rβ)P(subst)P

$$R_2 = R_3 = R_4 = F; R_\beta = R'_\beta = F$$

$$R_2 = Cl, R_3 = R_4 = H; R_\beta \text{ (ou } R'_\beta) = NO_2 \text{ (1-8)}$$

$$M(III) = Fe, Mn$$

Figura 1. 9. Estrutura genérica de uma metaloporfirina com os devidos substituintes dependendo da geração do catalisador (adaptado de Meunier [199]).

Assim, a grande maioria dos trabalhos envolvendo oxidação catalisada por metaloporfirinas ainda emprega os derivados da 2ª geração para buscar respostas sobre o mecanismo das reações catalisadas pelas enzimas do citocromo P450. Apesar das modificações realizadas na estrutura da porfirina, assim como nas condições reacionais catalíticas, a questão pertinente ainda está relacionada à degradação da metaloporfirina ao

longo da reação. Uma via encontrada para superar esse problema foi a separação de fases entre o catalisador e os reagentes, empregando os princípios da catálise heterogênea. A primeira abordagem foi o uso de sistemas bifásicos, tal como proposto por Montanari e Quici [200]. A outra forma encontrada foi a imobilização do catalisador em suportes sólidos, orgânicos e/ou inorgânicos, o que permitiria a redução da degradação do catalisador e ainda a sua recuperação e reutilização. Como as estruturas então disponíveis não permitiam sua imobilização dada a falta de sítios livres para ligação covalente ou interação eletrostática, as primeiras experiências envolveram um sistema de interação entre o catalisador e o co-catalisador, sendo o último ligado ao suporte, obtendo um sistema heterogeneizado (Figura 1.10, exemplo (A)). Na prática, os resultados não foram tão motivadores pois observou-se uma acentuada lixiviação do catalisador.

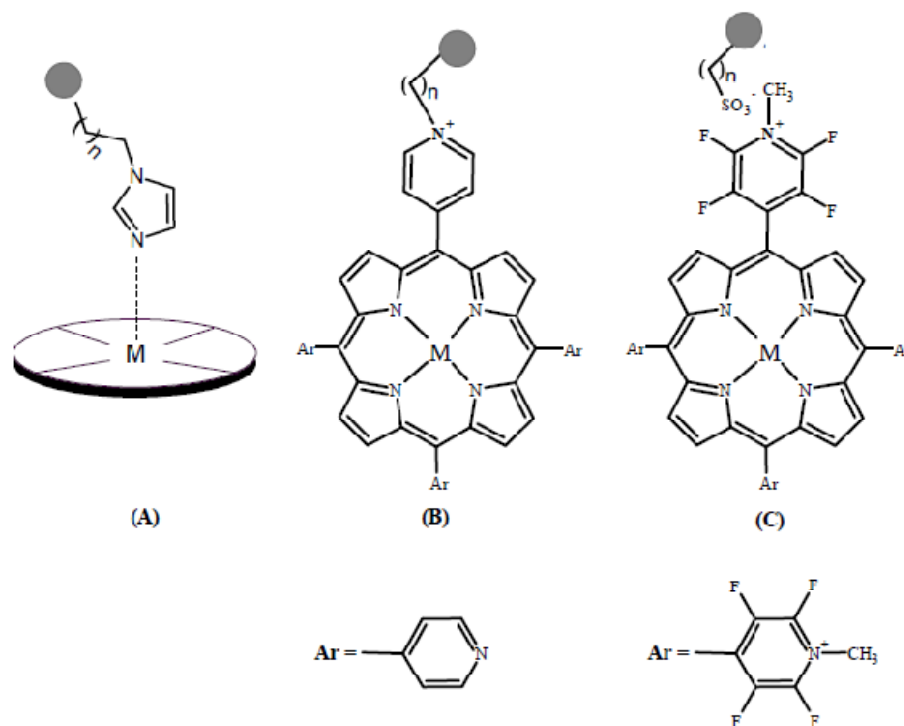


Figura 1. 10. Exemplos dos sistemas de imobilização: (A) interação catalisador/co-catalisador; (B) ligação direta catalisador-suporte [201] e (C) interação eletrostática suporte-catalisador [202].

A outra alternativa empregada foi a criação de estruturas que permitissem a ligação direta da estrutura ao suporte por meio de uma ligação covalente ou de um sistema onde uma

forte interação eletrostática tomaria lugar [202]. A estrutura mais notada para este fim foi o derivado porfirínico 5,10,15,20-tetraquis(1-piridil-4-il)porfirina [201, 203, 204]. A partir dos complexos metálicos deste derivado porfirínico, pode-se proceder à imobilização em sílica funcionalizada, em materiais mesoporosos e em algumas resinas, obtendo-se sistemas heterogêneos e permitindo realizar a hidroxilação de alcanos e a epoxidação de alcenos empregando diversas condições catalíticas (Figura 1.10, exemplo **(B)**). A imobilização pode ser conseguida através da ligação covalente entre o átomo de nitrogénio do grupo piridilo e o suporte ou através de um sistema eletrostático; contudo, para isso, a subsequente cationização do derivado porfirínico é necessária antes de seguir à imobilização. Assim, o derivado catiónico mais comum empregado neste tipo de estudo é o 5,10,15,20-(1-metilpiridínio-4-il)porfirina ou derivados halogenados análogos (Figura 1.10, exemplo **(C)**). No entanto, sabe-se que derivados N-metilpiridínios são empregados quando há a necessidade de heterogeneização; porém, a presença deste grupo afeta negativamente a eficiência catalítica quando o oxidante usado é H_2O_2 .

Em linhas gerais, alguns importantes trabalhos na Área da Catálise envolvendo metaloporfirinas foram apresentados anteriormente. Este tipo de trabalho normalmente pode ser desenvolvido com o objetivo puramente cinético, de forma a entender a mecanística da reação ou, por outro lado, de forma a experimentar a propriedade catalítica biomimética dos derivados metaloporfirínicos na oxidação de produtos naturais, obtendo-se, então, produtos com valor agregado [176]. Neste sentido, o Departamento de Química da Universidade de Aveiro também teve um contributo considerável. Os primeiros estudos deste Grupo datam de 1996 em transformações oxidativas do 1,8-cineol catalisadas por alguns derivados metaloporfirínicos de manganês [205]. Três anos depois, na mesma linha de estudo, reportou-se a oxidação de monoterpenos com H_2O_2 catalisada por complexos de manganês de derivados porfirínicos das 2ª e 3ª gerações [206]. Este estudo contemplou ainda aspectos mecanísticos da transformação destes substratos. Em 2001, um interessante trabalho foi reportado sobre a oxidação do (+)-3-careno, nerol e geraniol com H_2O_2 catalisada por complexos de manganês de porfirinas com diferentes *meso*-substituintes [207]. Este trabalho permitiu entender como a presença de substituintes doadores/retiradores de eletrões influenciam a regioseletividade da reação. Outros estudos na mesma linha foram realizados, porém com

substratos menos reativos, como foi o caso do estudo de oxidação de arenos [208] e outros aromáticos [209] pelo sistema $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Mn}$ -porfirinas.

Um interessante trabalho sobre a oxidação de Δ^4 - e Δ^5 -esteróides foi conduzido na presença de complexos porfirínicos de ferro e manganês, mostrando que a formação de α - e β -epóxidos está intimamente associada à estrutura da porfirina [209]. Esse foi o primeiro estudo onde, a partir da proposta mecanística apresentada para explicar a formação dos distintos epóxidos, se verificou a possibilidade da existência de mais de uma espécie cataliticamente ativa. Mais tarde, em 2005, uma compilação do trabalho experimental conduzido por Rebelo foi descrito, apresentando a oxidação de um alceno, um esteróide, dois monoterpenos e um composto aromático em sistemas envolvendo $\text{H}_2\text{O}_2/\text{M}$ -porfirinas ($\text{M}=\text{Fe}$ ou Mn) [210]. Ainda no mesmo ano, reportou-se também a oxidação de outros arenos catalisada por Mn -porfirinas [211].

Um sistema híbrido do tipo metaloporfirina-polioxometalado (POM) teve sua propriedade catalítica avaliada. Curiosamente, não foi relatado um efeito sinérgico na atividade catalítica; não obstante, observou-se que o efeito do POM está associado à prevenção da degradação da metaloporfirina durante o ciclo catalítico, mesmo quando a reação é conduzida a 60 °C [212].

De maneira a prevenir a destruição do catalisador durante a reação, a imobilização do mesmo é a primeira opção para o efeito. No entanto, a ligação eletrostática [203] ou por via do co-catalisador [203, 213, 214] nem sempre resulta num sistema heterogêneo interessante uma vez que, nesses dois casos, a reação é sempre acompanhada de lixiviação. Normalmente, a busca por um sistema heterogêneo via ligação covalente faz uso de porfirinas assimétricas do tipo A_2B_2 ou, mais comumente, do tipo A_3B [202, 215, 216], mas a preparação deste tipo de derivados apresenta baixos rendimentos e a purificação é comumente tediosa. Alguns trabalhos envolvendo a ligação covalente catalisador-suporte reportam o uso de derivados porfirínicos onde os *meso*-substituintes são anéis heterocíclicos, nomeadamente do tipo piridina [201]. No sentido de fazer uso das propriedades catalíticas já reportadas para o derivado $\text{Mn}(\text{TDCPP})\text{Cl}$, cujo precursor ($\text{H}_2\text{-TDCPP}$) é obtido em baixo rendimento, embora de forma simples, desenvolveu-se um método de imobilização deste derivado através da posição β -pirrólica do macrociclo

porfirínico à sílica gel funcionalizada e averiguou-se a eficiência catalítica deste novo sistema em reações de epoxidação com H_2O_2 [217].

Um estudo sobre o efeito do co-catalisador na oxidação de substratos fenólicos foi conduzido por Cavaleiro *et al.* [218].

Além dos complexos metaloporfirínicos, o Grupo de Aveiro também foi hábil em reportar o uso de di-hidroporfirinas (clorinas) em reações catalíticas na presença de PhIO e H_2O_2 [219]. Este estudo apresenta diferenças significativas quando se compara a eficiência catalítica entre a metaloclorina e a respectiva metaloporfirina precursora, sendo interessante a reatividade das metaloclorinas testadas. Neste sentido, foi recentemente reportada a eficiência catalítica de um derivado metaloclorínico imobilizado em sílica gel funcionalizada [220]. Os resultados obtidos neste trabalho mostraram que o sistema epoxida olefinas com *t*-BuOOH, permitindo alcançar até cinco ciclos [220].

Conforme já foi mencionado, a busca por novos catalisadores é uma investigação constante em vários grupos de pesquisa. Assim, tal como os novos derivados ferroporfirínicos baseados em substituintes imidazólicos reportados por Kobuke *et al.* [221], também o grupo de Aveiro foi pioneiro em relatar a eficiência catalítica de um derivado tetracatiónico porfirínico contendo grupos 1,3-dimetilimidazóliúios nas posições *meso* [222].

1.3.3 Sistema Catalítico – Procura por condições suaves e atóxicas

Além das modificações realizadas nas estruturas dos ligandos porfirínicos, as condições reacionais também foram alvo de intensa investigação sujeitas à alteração do solvente, co-catalisador e oxidante.

As primeiras experiências em catálise foram realizadas em solventes clorados (CHCl_3 , CH_2Cl_2), empregando-se o PhIO como oxidante. No entanto, o baixo teor de oxigénio e problemas de solubilidade suscitaram a busca por outros agentes. Desta forma, compostos como NaClO, *t*-BuOOH, Oxone, NaIO_4 e até mesmo formas solúveis do PhIO foram empregados como substitutos do PhIO. Apesar das variações dos oxidantes, os sub-

produtos inviabilizam o seu uso num processo em larga escala. De modo a evitar os subprodutos, reações envolvendo o uso do próprio oxigénio molecular foram testadas, porém sem êxito dada a perigosidade que envolve o processo de ativação. Assim, na procura de condições suaves, benignas e sem subprodutos tóxicos, o peróxido de hidrogénio recebeu enorme atenção nos últimos anos como agente oxidante “limpo” pelo facto de gerar água como sub-produto de reação. Além destes pontos favoráveis, o H_2O_2 é, dentre os oxidantes normalmente empregados em reações de oxidação, o que possui alto teor de oxigénio. A Tabela 1.2 apresenta o teor de oxigénio ativo presente nos oxidantes usualmente utilizados em laboratórios.

Tabela 1. 2. Teor de oxigénio em oxidantes empregados em reações de oxigenação de substratos orgânicos em sistemas catalíticos e não-catalíticos [223].

Oxidante	Teor de oxigénio ativo, %	Subproduto
H_2O_2	47,1	H_2O
O_3	33,3	O_2
HNO_3	25,4	NO_x
NaClO	21,6	NaCl
NaClO_2	19,2	NaCl
<i>t</i> -BuOOH	17,8	<i>t</i> -BuOH
NaBrO	13,4	NaBr
KHSO_5	10,5	KHSO_4
<i>m</i> -CPBA	9,3	<i>m</i> -CBA
PhIO	7,3	PhI
NaIO_4	7,2	NaI

Comparativamente à variação de agente oxidante, a mudança de solvente não se torna num parâmetro tão pronunciado. Contudo, encontrar um solvente adequado às condições reacionais e menos poluente não é escolha simples, já que solventes apolares dificultam a solubilidade do catalisador, do oxidante e de alguns reagentes; solventes polares próticos podem coordenar com o centro metálico do catalisador, desativando-o, ou até mesmo competirem com o substrato no processo de oxidação.

O solvente que tem reunido características positivas para ser usado em catálise foi o acetonitrilo. Este solvente apresentou-se inerte às condições reacionais e permite fácil

manuseio da reação já que possui um ponto de ebulição relativamente baixo (81 °C), além de ser menos poluente que os clorados.

Uma alteração das condições catalíticas de extrema relevância foi o emprego de diferentes co-catalisadores. A partir dos trabalhos de Meunier [189] e Montanari [51] sobre a eficiência catalítica em função do tipo de base nitrogenada, vários pesquisadores voltaram a atenção sobre este tipo de aditivo. Acredita-se que o papel de um quinto ligando no sistema catalítico na presença de metaloporfirinas está relacionado com o mesmo efeito desempenhado pelo resíduo de cisteína nas enzimas do citocromo P450, já que esta é a única enzima, dentre as hemoproteínas, hábil para ativar o oxigénio e oxidar substratos, incluindo os alcanos. O efeito do ligando está relacionado com a estabilização eletrónica e energética da espécie hipervalente oxo-metaloporfirina, mas não o suficiente para impedir a transferência do átomo de oxigénio ao substrato, tal como elucidado no Esquema 1.5.

Vários têm sido os estudos realizados com metaloporfirinas como catalisadores em reações de oxidação. É notável o número de trabalhos descritos desde o início dos anos 80 até o presente momento. Uma compilação de todos os trabalhos referentes a este assunto seria impraticável e tornaria a leitura deste material tediosa. Todavia, várias compilações podem ser consultadas na literatura onde apresentam-se e discutem-se os diversos aspectos sobre catálise mediada por metaloporfirinas. Dentre estas compilações, é de destacar os livros dos professores F. Montanari [140] e R. Sheldon [165]. Outro material a ser mencionado é aquele apresentado por B. Meunier e colaboradores em 1999, apresentando, em alguns capítulos, as transformações oxidativas biomiméticas [133]. Especificamente, o mesmo autor compilou vários trabalhos que são apresentados e discutidos na série de livros “The Porphyrin Handbook” [224] Além dos livros, vários artigos de revisão merecem destaque, como por exemplo os trabalhos de Meunier e colaboradores [154, 199], Montanari [200, 225], Mansuy [167], Gonsalves [198, 226, 227] e de Cavaleiro *et al.* [176]. No que se refere à mecanística de reações envolvendo metais de transição onde, em certa medida, estudos com as enzimas da família do citocromo P450 e com metaloporfirinas são discutidas, podemos destacar as revisões de Joergensen [228, 229], Fujii [230] e Visser [144, 231].

1.4 Breve apresentação do trabalho desenvolvido

Os estudos de síntese e avaliação das propriedades catalíticas de novos derivados porfirínicos que foram desenvolvidos nesta Tese serão apresentados, em detalhe, nos Capítulos que se seguem. A versatilidade de aplicação de porfirinas nos mais diversos campos da Ciência apresenta como etapa determinante a preparação destes compostos. Com o objetivo de encontrar uma via rápida e eficiente de preparação destes macrociclos, no Capítulo 2 será apresentado um estudo de síntese tendo como modelo a formação da H₂-TPP e utilizando-se a irradiação de micro-ondas como fonte de energia. Os resultados obtidos foram interpretados sob o ponto de vista cinético, sendo possível explicar os efeitos associados à síntese.

O maior obstáculo ao desenvolvimento e à aplicação dos processos de oxidação catalisados por metaloporfirinas deve-se à sua vulnerabilidade, sendo importante encontrar estruturas que previnam a destruição do macrociclo em condições oxidativas. Ao longo do tempo, os modelos baseados na tetrafenilporfirina foram aprimorados, obtendo-se catalisadores cada vez mais robustos às condições de oxidação, principalmente pela introdução de grupos volumosos nos grupos fenilo das posições *meso* e/ou de grupos sacadores de elétrons nas posições β -pirrólicas. Apesar destes avanços, pouco foi explorado com substituintes *meso* diferentes do fenilo e/ou de outro anel que não o anel de 6 ligações. No Capítulo 3, será apresentado o estudo desenvolvido na oxidação de olefinas catalisadas por complexos de ferro e de manganês de um derivado porfirínico contendo anéis heterocíclicos de 5 ligações, do tipo imidazol, como *meso*-substituintes. Apresenta-se ainda, para o derivado de manganês, os resultados obtidos em catálise heterogênea utilizando dois sistemas, um deles uma matriz predominantemente inorgânica (sílica funcionalizada com grupos 3-bromopropilo) e o outro uma matriz orgânica (resina de Merrifield).

Normalmente, aplicam-se cada vez mais os métodos catalíticos, mas nem sempre uma completa caracterização cinético-termodinâmica é realizada com os catalisadores. De forma a elucidar alguns parâmetros importantes sobre a eficiência dos catalisadores, o Capítulo 4 apresenta um estudo envolvendo um grupo de manganês-porfirinas, simétricas e assimétricas, onde se discute o processo de transferência do oxigênio para o substrato a partir de resultados experimentais empregando o estireno (e derivados) como substrato

modelo. Utilizando as condições descritas para promover a reação catalítica do estireno (e de seus derivados), o estudo foi estendido a outras olefinas.

1.5 Referências bibliográficas

1. G.P. Moss, P.A.S. Smith, D. Tavernier, *Pure Appl. Chem.*, 67 (1995) 1307-1375.
2. J.S. Lindsey, In: K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guillard (Eds.), Volume 1, Academic Press, 2000, p. 1.
3. L.R. Milgrom, *The Colours of Life*, Oxford University Press, New York, 1997.
4. M. Stepień, L. Latos-Grazynski, In: R.R. Gupta (Ed.), *Topics in Heterocyclic Chemistry*, Springer-Verlag, Heidelberg, 2009, pp. 83-153.
5. E. Steiner, P.W. Fowler, *ChemPhysChem*, 3 (2002) 114-116.
6. E. Steiner, A. Soncini, P.W. Fowler, *Org. Biomol. Chem.*, 3 (2005) 4053-4059.
7. E.S. Nyman, P.H. Hynninen, *J. Photochem. Photobiol. B-Biol.*, 73 (2004) 1-28.
8. H. Guo, J. Jiang, Y. Shi, Y. Wang, S. Dong, *Spectroc. Acta Pt. A-Molec. Biomolec. Spectr.*, 67 (2007) 166-171.
9. L. Moroni, C. Gellini, P.R. Salvi, A. Marcelli, P. Foggi, *J. Phys. Chem. A*, 112 (2008) 11044-11051.
10. K.S. Suslick, R.A. Watson, *New J. Chem.*, 16 (1992) 633-642.
11. M. Gouterman, *J. Chem. Phys.*, 30 (1959) 1139-1161.
12. H. Kobayashi, *J. Chem. Phys.*, 30 (1959) 1362-1363.
13. H. Kobayashi, *J. Chem. Phys.*, 30 (1959) 1373-1374.
14. M. Gouterman, In: D. Dolphin (Ed.), *The Porphyrins*, Vol. 3, Part A - Physical Chemistry, Academic Press, New York, 1978, pp. 1-165.
15. H. Fischer, 2008 (1930) Hans Fischer Nobel Lecture.
16. P. Rothemund, *J. Am. Chem. Soc.*, 57 (1935) 2010-2011.
17. P. Rothemund, *J. Am. Chem. Soc.*, 58 (1936) 625-627.
18. P. Rothemund, *J. Am. Chem. Soc.*, 61 (1939) 2912-2915.
19. P. Rothemund, A.R. Menotti, *J. Am. Chem. Soc.*, 63 (1941) 267-270.
20. M.G.H. Vicente, K.M. Smith, *Curr. Org. Chem.*, 4 (2000) 139-174.
21. K.M. Smith, *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Elsevier, Amsterdam, 1975.
22. A.D. Adler, F.R. Longo, W. Shergalis, *J. Am. Chem. Soc.*, 86 (1964) 3145-3149.
23. A.D. Adler, F.R. Longo, J.D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, *J. Org. Chem.*, 32 (1967) 476-476.

24. A.D. Adler, L. Sklar, F.R. Longo, J.D. Finarelli, M.G. Finarelli, *J. Heterocycl. Chem.*, 5 (1968) 669-678.
25. J.B. Kim, J.J. Leonard, F.R. Longo, *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972) 3986-3992.
26. D.L. Drabkin, In: D. Dolphin (Ed.), *The Porphyrins*, IA-Structure and Synthesis, Academic Press, New York, 1978, pp. 31-71.
27. A.M.A.R. Gonsalves, M.M. Pereira, *J. Heterocycl. Chem.*, 22 (1985) 931-933.
28. J.S. Lindsey, I.C. Schreiman, H.C. Hsu, P.C. Kearney, A.M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.*, 52 (1987) 827-836.
29. A.M.A.R. Gonsalves, J.M.T.B. Varejao, M.M. Pereira, *J. Heterocycl. Chem.*, 28 (1991) 635-640.
30. F. Li, Y. Kexin, J.S. Tyhonas, K.A. MacCrum, J.S. Lindsey, *Tetrahedron*, 53 (1997) 12339-12360.
31. T. Shinoda, Y. Izumi, M. Onaka, *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* (1995) 1801-1802.
32. M.J. Crossley, P. Thordarson, J.P. Bannerman, P.J. Maynard, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 2 (1998) 511-516.
33. S. Sakthitharan, C. Edwards, R.W. Boyle, *Tetrahedron*, 56 (2000) 1025-1046.
34. M. Kihn-Botulinski, B. Meunier, *Inorg. Chem.*, 27 (1988) 209-210.
35. M.O. Senge, J. Richter, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 8 (2004) 934-953.
36. T. Shinoda, Y. Izumi, M. Onaka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1995) 1801-1802.
37. G.A. Mirafzal, H.M. Bosse, J.M. Summer, *Tetrahedron Lett.*, 40 (1999) 623-626.
38. S. Kitaoka, K. Nobuoka, Y. Ishikawa, *Tetrahedron*, 61 (2005) 7678-7685.
39. S. Kitaoka, K. Nobuoka, Y. Ishikawa, *Chem. Commun.* (2004) 1902-1903.
40. Y. Vignaud, R. Granet, P. Krausz, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 10 (2006) 937-941.
41. A. Kumar, S. Maji, P. Dubey, G.J. Abhilash, S. Pandey, S. Sarkar, *Tetrahedron Lett.*, 48 (2007) 7287-7290.
42. J.A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 4th. Edition ed., Wiley-Blackwell, Oxford, 2000.
43. P. Bonhote, A.P. Dias, N. Papageorgiou, K. Kalyanasundaram, M. Gratzel, *Inorg. Chem.*, 35 (1996) 1168-1178.
44. K.R. Seddon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 68 (1997) 351-356.

45. T. Welton, *Chem. Rev.*, 99 (1999) 2071-2083.
46. M.J. Earle, K.R. Seddon, *Pure Appl. Chem.*, 72 (2000) 1391-1398.
47. P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem. Int. Edit.*, 39 (2000) 3773-3789.
48. P. Wasserscheid, R. van Hal, A. Bosmann, *Green Chem.*, 4 (2002) 400-404.
49. M. Picquet, D. Poinso, S. Stutzmann, I. Tkatchenko, I. Tommasi, P. Wasserscheid, J. Zimmermann, *Top. Catal.*, 29 (2004) 139-143.
50. N. Jain, A. Kumar, S. Chauhan, S.M.S. Chauhan, *Tetrahedron*, 61 (2005) 1015-1060.
51. F. Montanari, M. Penso, S. Quici, P. Vigano, *J. Org. Chem.*, 50 (1985) 4888-4893.
52. J.P. Renaud, P. Battioni, J.F. Bartoli, D. Mansuy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1985) 888-889.
53. P. Battioni, J.P. Renaud, J.F. Bartoli, D. Mansuy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1986) 341-343.
54. P. Battioni, J.P. Renaud, J.F. Bartoli, M. Reina-Artiles, M. Fort, D. Mansuy, *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (1988) 8462-8470.
55. Y. Kobuke, H. Miyaji, *J. Am. Chem. Soc.*, 116 (1994) 4111-4112.
56. N. Nagata, S. Kugimiya, Y. Kobuke, *Chem. Commun.* (2000) 1389-1390.
57. H. Ozeki, Y. Kobuke, *Tetrahedron Lett.*, 44 (2003) 2287-2291.
58. K. Ogawa, A. Ohashi, Y. Kobuke, K. Kamada, K. Ohta, *J. Phys. Chem. B*, 109 (2005) 22003-22012.
59. A. Tanaka, A. Ryuno, S. Okada, A. Satake, Y. Kobuke, *Isr. J. Chem.*, 45 (2005) 281-291.
60. D. Kalita, M. Morisue, Y. Kobuke, *New J. Chem.*, 30 (2006) 77-92.
61. A. Sánchez-Migallón, A. de la Hoz, M. Begtrup, C. Fernández-Castaño, C. Foces-Foces, J. Elguero, *Tetrahedron*, 52 (1996) 10811-10822.
62. C.C. Guo, T.G. Ren, J. Wang, C.Y. Li, J.X. Song, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 9 (2005) 430-435.
63. D.H. Tjahjono, T. Akutsu, N. Yoshioka, H. Inoue, *Biochim. Biophys. Acta-Gen. Subj.*, 1472 (1999) 333-343.
64. L.R. Milgrom, P.J.F. Dempsey, G. Yahioğlu, *Tetrahedron*, 52 (1996) 9877-9890.
65. M. Amaravathi, K.S. Krishna Murthy, M. Kanakalingeswara Rao, B. Srinivasa Reddy, *Tetrahedron Lett.*, 42 (2001) 6745-6747.

66. Y. Kobuke, N. Nagata, *Mol. Cryst. Liquid Cryst.*, 342 (2000) 51 - 56.
67. K. Yoshiaki, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2006 (2006) 2333-2351.
68. N. Nagata, S. Kugimiya, Y. Kobuke, *Chem. Commun.* (2001) 689-690.
69. K. Ogawa, A. Ohashi, Y. Kobuke, K. Kamada, K. Ohta, *J. Phys. Chem. B*, 109 (2005) 22003-22012.
70. K. Ogawa, H. Hasegawa, Y. Inaba, Y. Kobuke, H. Inouye, Y. Kanemitsu, E. Kohno, T. Hirano, S.-i. Ogura, I. Okura, *J. Med. Chem.*, 49 (2006) 2276-2283.
71. H.L. Kee, J. Bhaumik, J.R. Diers, P. Mroz, M.R. Hamblin, D.F. Bocian, J.S. Lindsey, D. Holten, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, 200 (2008) 346-355.
72. J. Bhaumik, Z. Yao, K.E. Borbas, M. Taniguchi, J.S. Lindsey, *J. Org. Chem.*, 71 (2006) 8807-8817.
73. R. Kachadourian, I. Batinic-Haberle, I. Fridovich, *Inorg. Chem.*, 38 (1999) 391-396.
74. R. Kachadourian, C.A. Johnson, E. Min, I. Spasojevic, B.J. Day, *Biochem. Pharmacol.*, 67 (2004) 77-85.
75. R. Kachadourian, C.A. Johnson, E. Min, I. Spasojevic, J.D. Crapo, B.J. Day, *Free Radic. Biol. Med.*, 33 (2002) S225-S226.
76. I. Batinic-Haberle, I. Spasojevic, R.D. Stevens, P. Hambright, P. Neta, A. Okada-Matsumoto, I. Fridovich, *Dalton Trans.* (2004) 1696-1702.
77. D. Lahaye, K. Muthukumaran, C.-H. Hung, D. Gryko, J.S. Rebouças, I. Spasojevic, I. Batinic-Haberle, J.S. Lindsey, *Bioorg. Med. Chem.*, 15 (2007) 7066-7086.
78. J.D. Crapo, B.J. Day, M.P. Trova, P.J.F. Gauuan, D.B. Kitchen, I. Fridovich, I. Batinic-Haberle, US 6544975 B1 (2003) 1-39.
79. C. Drexler, M.W. Hosseini, J.M. Planeix, G. Stupka, A. De Cian, J. Fischer, *Chem. Commun.* (1998) 689-690.
80. E. Rose, M. Quelquejeu, C. Pochet, N. Julien, A. Kossanyi, L. Hamon, *J. Org. Chem.*, 58 (1993) 5030-5031.
81. P. Maillard, S. Vilain, C. Huel, M. Momenteau, *J. Org. Chem.*, 59 (1994) 2887-2890.
82. E. Rose, A. Cardonpilotaz, M. Quelquejeu, N. Bernard, A. Kossanyi, B. Desmazieres, *J. Org. Chem.*, 60 (1995) 3919-3920.

83. O. Paleta, M. Benes, J. Koutnikova, V. Kral, *Tetrahedron Lett.*, 43 (2002) 6827-6831.
84. I. Spasojevic, R. Menzeleev, P.S. White, I. Fridovich, *Inorg. Chem.*, 41 (2002) 5874-5881.
85. J.P. Collman, R.R. Gagne, C. Reed, T.R. Halbert, G. Lang, W.T. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1975) 1427-1439.
86. B. Boitrel, A. Lecas, E. Rose, *Tetrahedron Lett.*, 29 (1988) 5653-5656.
87. J.P. Collman, J.I. Brauman, T.J. Collins, B.L. Iverson, G. Lang, R.B. Pettman, J.L. Sessler, M.A. Walters, *J. Am. Chem. Soc.*, 105 (1983) 3038-3052.
88. D. Michael, P. Mingos, D.R. Baghurst, *Chem. Soc. Rev.*, 20 (1991) 1-47.
89. F. Langa, P. De la Cruz, A. De la Hoz, A. Diaz Ortiz, E. Diez Barra, *Contemp. Org. Synth.*, 4 (1997) 373-386.
90. R.S. Varma, *Green Chem.*, 1 (1999) 43-55.
91. P. Lidström, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron*, 57 (2001) 9225-9283.
92. L. Perreux, A. Loupy, *Tetrahedron*, 57 (2001) 9199-9223.
93. A.M. Sanseverino, *Quim. Nova*, 25 (2002) 660-667.
94. C.O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43 (2004) 6250-6284.
95. R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.*, 27 (1986) 279-282.
96. R.J. Giguere, T.L. Bray, S.M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.*, 27 (1986) 4945-4948.
97. B.L. Hayes, *Microwave Synthesis - Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, Matthews, 2002.
98. C.O. Kappe, A. Stadler, *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim-Germany, 2005.
99. A. Loupy, *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002.
100. C. Kappe, D. Dallinger, *Mol. Divers.*, 13 (2009) 71-193.
101. A. Loupy, *Microwave in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
102. V. Sridar, *Curr. Sci.*, 74 (1998) 446-450.
103. Evalueserve, *Chemistry World*, 2 (2005) 1-50.

104. A. Loupy, *Microwaves in Organic Synthesis*, 2 ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
105. E.S.H. El Ashry, A.A. Kassem, E. Ramadan, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 90 (2006) 1-123.
106. E.S.H. El Ashry, E. Ramadan, A.A. Kassem, M. Hagar, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 88 (2005) 1-110.
107. M.R. Kishan, V.R. Rani, M.R.V.S. Murty, P.S. Devi, S.J. Kulkarni, K.V. Raghavan, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 223 (2004) 263-267.
108. F. Langa, P. de la Cruz, *Comb. Chem. High Throughput Screen*, 10 (2007) 766-782.
109. A. Loupy, *Modern Solvents in Organic Synthesis*, 206 (1999) 153-207.
110. A.K. Man, R. Shahidan, *J. Macromol. Sci. Part A-Pure Appl. Chem.*, 44 (2007) 651-657.
111. D. Samaroo, C.E. Soll, L.J. Todaro, C.M. Drain, *Org. Lett.*, 8 (2006) 4985-4988.
112. R.A. Abramovitch, *Org. Prep. Proced. Int.*, 23 (1991) 685-711.
113. K.J. Laidler, *Pure Appl. Chem.*, 68 (1996) 149-192.
114. S.J. Formosinho, L.G. Arnaut, *Cinética Química*, Coimbra-Imprensa da Universidade, Coimbra, 2003.
115. D. Murzin, T. Salmi, *Catalytic Kinetics*, Elsevier, 2005.
116. L.G. Arnaut, S.J. Formosinho, H. Burrows, *Chemical Kinetics: From Molecular Structure to Chemical Reactivity*, Elsevier, Amsterdam, 2007.
117. A. Petit, A. Loupy, P. Maillard, M. Momenteau, *Synth. Commun.*, 22 (1992) 1137-1142.
118. S.M.S. Chauhan, B.B. Sahoo, K.A. Srinivas, *Synth. Commun.*, 31 (2001) 33 - 37.
119. M.O. Liu, C.-H. Tai, W.-Y. Wang, J.-R. Chen, A.T. Hu, T.-H. Wei, *J. Organomet. Chem.*, 689 (2004) 1078-1084.
120. M.O. Liu, C.H. Tai, A.T. Hu, *Mater. Chem. Phys.*, 92 (2005) 322-326.
121. N. Jain, A. Kumar, S.M.S. Chauhan, *Synth. Commun.*, 35 (2005) 1223-1230.
122. R. Singh, Geetanjali, *Asian J. Chem.*, 17 (2005) 612-614.
123. B.F.O. Nascimento, M. Pineiro, A.M.A.R. Gonsalves, M.R. Silva, A.M. Beja, J.A. Paixao, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 11 (2007) 77-84.
124. R. De Paula, M.A.F. Faustino, D.C.G.A. Pinto, M.G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, *J. Heterocycl. Chem.*, 45 (2008) 453-459.

125. M.L. Dean, J.R. Schmink, N.E. Leadbeater, C. Bruckner, *Dalton Trans.* (2008) 1341-1345.
126. R. Lucas, J. Vergnaud, K. Teste, R. Zerrouki, V. Sol, P. Krausz, *Tetrahedron Lett.*, 49 (2008) 5537-5539.
127. K. Pratibha, M.S.C. Shive, *J. Heterocycl. Chem.*, 45 (2008) 779-783.
128. R. Socoteanu, R. Boscencu, V. Nacea, A.S. Oliveira, L.F.V. Ferreira, *Rev. Chim.*, 59 (2008) 969-972.
129. Q.-G. Ren, Y.-X. Fang, H.-B. Ji, X.-C. Wei, Y.-Q. Deng, K. Zhang, *Synth. Commun.*, 39 (2009) 20 - 28.
130. A.M.G. Silva, B. Castro, M. Rangel, A.M.S. Silva, P. Brandão, V. Félix, J.A.S. Cavaleiro, *Synlett* (2009) 1009-1013.
131. M. Yaseen, M. Ali, M. NajeebUllah, M.A. Munawar, I. Khokhar, *J. Heterocycl. Chem.*, 46 (2009) 251-255.
132. M.G. McKay, T. Cwele, H.B. Friedrich, G.E.M. Maguire, *Org. Biomol. Chem.*, 7 (2009) 3958-3968.
133. B. Meunier, *Biomimetic Oxidations Catalyzed by Transition Metal Complexes*, Imperial College Press, London, 1999.
134. P. Rydberg, E. Sigfridsson, U. Ryde, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 9 (2004) 203-223.
135. D.L. Nelson, M.M. Cox, *Principles of Biochemistry*, 4th ed., W H Freeman & Co, 2004.
136. P.A. Frey, A.D. Hegeman, *Enzymatic Reaction Mechanisms*, Oxford University Press, New York, 2007.
137. J. Koolman, K.H. Roehm, *Color Atlas of Biochemistry*, 2nd ed., Thieme, Stuttgart, 2005.
138. S.P. deVisser, *Inorg. Chem.*, 45 (2006) 9551-9557.
139. Y. Watanabe, H. Nakajima, T. Ueno, *Acc. Chem. Res.*, 40 (2007) 554-562.
140. F. Montanari, L. Casella, *Metalloporphyrins catalized oxidations*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1994.
141. K.M. Manoj, F.J. Lakner, L.P. Hager, *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, 9 (2000) 107-111.
142. S.P. deVisser, *J. Phys. Chem. B*, 110 (2006) 20759-20761.
143. H.-P. Hersleth, U. Ryde, P. Rydberg, C.H. Görbitz, K.K. Andersson, *J. Inorg. Biochem.*, 100 (2006) 460-476.

144. R. Wang, S.P. de Visser, *J. Inorg. Biochem.*, 101 (2007) 1464-1472.
145. R. Belal, M. Momenteau, B. Meunier, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1989) 412-414.
146. S.P. de Visser, D. Kumar, S. Shaik, *J. Inorg. Biochem.*, 98 (2004) 1183-1193.
147. D. Rutkowska-Zbik, M. Witko, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 258 (2006) 376-380.
148. D. Rutkowska-Zbik, R. Tokarz-Sobieraj, M. Witko, *J. Chem. Theory Comput.*, 3 (2007) 914-920.
149. M. Ghiasi, M. Tafazzoli, N. Safari, *J. Mol. Struct. (Teochem.)*, 820 (2007) 18-25.
150. N.A. Stephenson, A.T. Bell, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 275 (2007) 54-62.
151. C.V. Sastri, M.J. Park, T. Ohta, T.A. Jackson, A. Stubna, M.S. Seo, J. Lee, J. Kim, T. Kitagawa, E. Munck, L. Que, W. Nam, *J. Am. Chem. Soc.*, 127 (2005) 12494-12495.
152. W. Nam, M.H. Lim, S.Y. Oh, J.H. Lee, H.J. Lee, S.K. Woo, C. Kim, W. Shin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39 (2000) 3646-3649.
153. F.P. Guengerich, *J. Biol. Chem.*, 266 (1991) 10019-10022.
154. B. Meunier, S.P. deVisser, S. Shaik, *Chem. Rev.*, 104 (2004) 3947-3980.
155. I.G. Denisov, T.M. Makris, S.G. Sligar, I. Schlichting, *Chem. Rev.*, 105 (2005) 2253-2278.
156. R. Bernhardt, *J. Biotechnol.*, 124 (2006) 128-145.
157. F. Hannemann, A. Bichet, K.M. Ewen, R. Bernhardt, *Biochim. Biophys. Acta-Gen. Subj.*, 1770 (2007) 330-344.
158. J.A. Hasler, R. Estabrook, M. Murray, I. Pikuleva, M. Waterman, J. Capdevila, V. Holla, C. Helvig, J.R. Falck, G. Farrell, L.S. Kaminsky, S.D. Spivack, E. Boitier, P. Beaune, *Mol. Aspects Med.*, 20 (1999) 1-137.
159. J.T. Groves, D.V. Adhyam, *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 2177-2181.
160. K. Korzekwa, W. Trager, M. Gouterman, D. Spangler, G. Loew, *J. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 4273-4279.
161. D.R. Leanord, J.R.L. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1990) 1917-1923.
162. C.A. Martinez, J.D. Stewart, *Curr. Org. Chem.*, 4 (2000) 263-282.
163. M.N. Bhakta, P.F. Hollenberg, K. Wimalasena, *J. Am. Chem. Soc.*, 127 (2005) 1376-1377.
164. F.P. Guengerich, *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 21 (2007) 163-168.

165. R.A. Sheldon, *Metalloporphyrins in catalytic oxidations*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1994.
166. S. Shaik, D. Kumar, S.P. deVisser, A. Altun, W. Thiel, *Chem. Rev.*, 105 (2005) 2279-2328.
167. D. Mansuy, *C. R. Chim.*, 10 (2007) 392-413.
168. M. Newcomb, R.E.P. Chandrasena, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 338 (2005) 394-403.
169. P.R. Ortiz de Montellano, *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*, 3rd. ed., Kluwer Academic/Plenum Publisher, New York, 2005.
170. M.C. Feiters, A.E. Rowan, R.J.M. Nolte, *Chem. Soc. Rev.*, 29 (2000) 375 - 384.
171. S.L.H. Rebelo, In, *Metaloporfirinas: síntese e oxidação catalítica de compostos orgânicos com peróxido de hidrogénio*, Tese de Doutoramento, Departamento de Química, Universidade de Aveiro, Aveiro/Portugal, 2003
172. J.T. Groves, T.E. Nemo, R.S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.*, 101 (1979) 1032-1033.
173. J.T. Groves, W.J. Kruper, *J. Am. Chem. Soc.*, 101 (1979) 7613-7615.
174. J.T. Groves, W.J. Kruper, R.C. Haushalter, *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 6375-6377.
175. C.L. Hill, B.C. Schardt, *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 6374-6375.
176. M.M.Q. Simões, R. De Paula, M.G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 13 (2009) 589-596.
177. N. Colclough, J.R.L. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1994) 1139-1149.
178. A.J. Appleton, S. Evans, J.R.L. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1996) 281-285.
179. N.W.J. Kamp, J.R.L. Smith, *J. Mol. Catal. A:Chem*, 113 (1996) 131-145.
180. A.A. Guedes, J.R.L. Smith, O.R. Nascimento, D.F.C. Guedes, M.d.D. Assis, *J. Braz. Chem. Soc.*, 16 (2005) 835-843.
181. N.A. Stephenson, A.T. Bell, *Inorg. Chem.*, 45 (2006) 2758-2766.
182. A. Agarwala, D. Bandyopadhyay, *Catal. Lett.*, 124 (2008) 256-261.
183. O. Bortolini, M. Momenteau, B. Meunier, *Tetrahedron Lett.*, 25 (1984) 5773-5776.
184. E. Guilmet, B. Meunier, *J. Mol. Catal.*, 23 (1984) 115-119.
185. C.A.M. Afonso, J.G. Crespo, *Green Separation Processes*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.

186. S. Banfi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.*, 54 (1989) 1850-1859.
187. H. Turk, T. Tay, H. Berber, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 160 (2000) 323-330.
188. W. Nam, H.J. Han, S.-Y. Oh, Y.J. Lee, M.-H. Choi, S.-Y. Han, C. Kim, S.K. Woo, W. Shin, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 122 (2000) 8677-8684.
189. E. Guilmet, B. Meunier, *Tetrahedron Lett.*, 23 (1982) 2449-2452.
190. B. Meunier, M.E. de Carvalho, O. Bortolini, M. Momenteau, *Inorg. Chem.*, 27 (1988) 161-164.
191. S. Banfi, A. Maiocchi, A. Moggi, F. Montanari, S. Quici, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1990) 1794-1796.
192. P.L. Anelli, S. Banfi, F. Legramandi, F. Montanari, G. Pozzi, S. Quici, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1993) 1345-1357.
193. S.E. Braslavsky, *Pure App. Chem.*, 79 (2007) 293-465.
194. T.B. Higgins, M.K. Safo, W.R. Scheidt, *Inorg. Chimica Acta*, 178 (1990) 261-267.
195. K.S. Reddy, P.J. Angiolillo, W.W. Wright, M. Laberge, J.M. Vanderkooi, *Biochem.*, 35 (1996) 12820-12830.
196. O. Almarsson, H. Adalsteinsson, T.C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, 117 (1995) 4524-4532.
197. E. Baciocchi, T. Boschi, L. Cassioli, C. Galli, L. Jaquinod, A. Lapi, R. Paolesse, K.M. Smith, P. Tagliatesta, *Eur. J. Org. Chem.* (1999) 3281-3286.
198. A.M.A.R. Gonsalves, M.M. Pereira, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 113 (1996) 209-221.
199. B. Meunier, *Chem. Rev.*, 92 (1992) 1411-1456.
200. F. Montanari, S. Banfi, S. Quici, *Pure Appl. Chem.*, 61 (1989) 1631-1636.
201. M. Moghadam, S. Tangestaninejad, M.H. Habibi, V. Mirkhani, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 217 (2004) 9-12.
202. E. Brulé, Y.R. Miguel, *Org. Biomol. Chem.*, 4 (2006) 599-609.
203. F.S. Vinhado, C.M.C. Prado-Manso, H.C. Sacco, Y. Iamamoto, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 174 (2001) 279-288.
204. A.D.Q. Ferreira, F.S. Vinhado, Y. Iamamoto, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 243 (2006) 111-119.
205. J.A.S. Cavaleiro, G.M.S.F.C. Nascimento, M.G.P.M.S. Neves, M.T. Pinto, A.J.D. Silvestre, M.G.H. Vicente, *Tetrahedron Lett.*, 37 (1996) 1893-1896.

206. R.R.L. Martins, M.G.P.M.S. Neves, A.J.D. Silvestre, A.M.S. Silva, J.A.S. Cavaleiro, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 137 (1999) 41-47.
207. R.R.L. Martins, M.G.P.M.S. Neves, A.J.D. Silvestre, M.M.Q. Simões, A.M.S. Silva, A.C. Tomé, J.A.S. Cavaleiro, P. Tagliatesta, C. Crestini, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 172 (2001) 33-42.
208. S.L.H. Rebelo, M.M.Q. Simões, M.G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 201 (2003) 9-22.
209. S.L.H. Rebelo, M.M.Q. Simões, M.G.P.M.S. Neves, A.M.S. Silva, J.A.S. Cavaleiro, A.F. Peixoto, M.M. Pereira, M.R. Silva, J.A. Paixao, A.M. Beja, *Eur. J. Org. Chem.* (2004) 4778-4787.
210. S.L.H. Rebelo, M.M. Pereira, M.M.Q. Simões, M.G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, *J. Catal.*, 234 (2005) 76-87.
211. S.L.H. Rebelo, M.M.Q. Simões, M.G.P.M.S. Neves, A.M.S. Silva, P. Tagliatesta, J.A.S. Cavaleiro, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 232 (2005) 135-142.
212. I.C.M.S. Santos, S.L.H. Rebelo, M.S.S. Balula, R.R.L. Martins, M.M.M.S. Pereira, M.M.Q. Simões, M.G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, A.M.V. Cavaleiro, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 231 (2005) 35-45.
213. J.R.L. Smith, Y. Iamamoto, F.S. Vinhado, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 252 (2006) 23-30.
214. V. Mirkhani, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, H. Kargar, *App. Catal. A: Gen.*, 303 (2006) 221-229.
215. E. Brulé, Y.R. de Miguel, K.K. Hii, *Tetrahedron*, 60 (2004) 5913-5918.
216. C.-P. Du, Z.-K. Li, X.-M. Wen, J. Wu, X.-Q. Yu, M. Yang, R.-G. Xie, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 216 (2004) 7-12.
217. S.L.H. Rebelo, A.R. Gonçalves, M.M. Pereira, M.M.Q. Simoes, M.G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 256 (2006) 321-323.
218. P. Tagliatesta, D. Giovannetti, A. Leoni, M.G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 252 (2006) 96-102.
219. F.S. Vinhado, M.E.F. Gandini, Y. Iamamoto, A.M.G. Silva, M.M.Q. Simões, M.G.P.M.S. Neves, A.C. Tomé, S.L.H. Rebelo, A.M.V.M. Pereira, J.A.S. Cavaleiro, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 239 (2005) 138-143.

220. S.M.G. Pires, R. De Paula, M.M.Q. Simões, M.G.P.M.S. Neves, I.C.M.S. Santos, A.C. Tomé, J.A.S. Cavaleiro, *Catal. Commun.*, 11 (2009) 24-28.
221. Y. Miyazaki, A. Satake, Y. Kobuke, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 283 (2008) 129-139.
222. R. De Paula, M.M.Q. Simões, M.G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, *Catal. Commun.*, 10 (2008) 57-60.
223. J.-E. Backvall, *Modern Oxidation Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
224. B. Meunier, A. Robert, G. Pratviel, J. Bernadou, In: K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guilard (Eds.), Volume 4, Academic Press, 2000, p. 119.
225. F. Montanari, *Pure Appl. Chem.*, 66 (1994) 1519-1526.
226. A.M.A.R. Gonsalves, A.C. Serra, M. Pineiro, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 13 (2009) 429-445.
227. A.M.A.R. Gonsalves, *J. Heterocycl. Chem.*, 39 (2002) 499-509.
228. K.A. Joergensen, *Chem. Rev.*, 89 (1989) 431-458.
229. K.A. Joergensen, B. Schioett, *Chem. Rev.*, 90 (1990) 1483-1506.
230. H. Fujii, *Coord. Chem. Rev.*, 226 (2002) 51-60.
231. S. Shaik, S.P. de Visser, D. Kumar, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 9 (2004) 661-668.

CAPÍTULO 2

*Síntese de porfirinas e metaloporfirinas; aplicações
de irradiação por micro-ondas*

“A química cria seus próprios temas. Esta habilidade criativa, similar à arte, essencialmente a distingue de outras ciências naturais”

M. Berthelot (1827-1907)

2. Síntese de derivados porfirínicos *meso*-tetrassubstituídos

Foram apresentados no Capítulo 1 os procedimentos sintéticos usualmente utilizados na preparação de derivados porfirínicos *meso*-substituídos. Tais sínteses continuam ainda a ter um interesse contínuo dadas as dificuldades que se mantêm na obtenção da estrutura porfirínica. Uma das rotas que tem sido amplamente utilizada para esta finalidade é aquela que utiliza irradiação de micro-ondas. Neste sentido, este capítulo apresenta, numa primeira parte, os estudos levados a cabo na preparação da *meso*-tetrafenilporfirina (H₂-TPP) sob irradiação de micro-ondas. As condições foram avaliadas sistematicamente e os resultados foram interpretados do ponto de vista termodinâmico, o que permitiu explicar quais são os efeitos desta fonte de energia sobre o resultado da síntese. Na sequência, será apresentada a síntese de outros derivados porfirínicos utilizando as condições prévias descritas para a síntese da H₂-TPP.

Numa segunda parte do trabalho será descrita a preparação de derivados porfirínicos contendo grupos imidazólicos e imidazolínios como *meso*-substituintes. Fora apresentado no Capítulo 1 um tópico referente a sistemas deste género e que, diferentemente dos usuais derivados fenil-substituídos, esta particular classe de compostos possui um grupo heterocíclico com um anel de 5 ligações. Na sequência, suas particularidades serão apresentadas e discutidas. Igualmente, será abordada a síntese e posteriores modificações estruturais para derivados assimétricos do tipo A₃B contendo *meso*-substituintes imidazólicos e imidazolínios. Por fim, apresentar-se-á a preparação de alguns derivados porfirínicos e respectivos metalocomplexos, que terão suas atividades catalíticas avaliadas nos próximos capítulos.

2.1 Parte 1 - Síntese da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (H₂-TPP) sob irradiação de micro-ondas

No que se refere à síntese de porfirinas em micro-ondas, algumas publicações podem ser encontradas [1]; porém, na maioria dos casos, ainda têm sido utilizados os aparelhos de micro-ondas domésticos [2]. No entanto, a falta de controle sobre a temperatura e a pressão durante a reação, uma descontínua irradiação devido ao sistema “switch on-off” e a difícil reprodutibilidade [3-5] tornaram este tipo de aparelhos inadequados para o seu uso em síntese orgânica. Para evitar tais problemas, aparelhos dedicados à síntese foram desenvolvidos e são atualmente utilizados para este propósito.

O papel desempenhado pelos derivados porfirínicos nas funções biológicas (fotossíntese, transformações catalíticas celulares, transporte e estoque de oxigénio molecular) tem sido investigado a partir de derivados sintéticos, principalmente aqueles *meso*-tetraaril-substituídos. A funcionalização destes derivados para a melhor exploração de suas potencialidades tem recebido grande interesse da comunidade científica [6, 7].

2.1.1 Resultados da síntese da H₂-TPP em micro-ondas (MW)

2.1.1.1 Otimização das condições sob atmosfera aberta

Seguindo as condições de Adler, descritas na tabela 1.1 no Capítulo 1, iniciámos os estudos da síntese da H₂-TPP sob radiação MW a partir de alguns pontos já reportados na literatura [8-10], como o uso equimolar de aldeído e pirrol [8]. Adler observou que piores rendimentos são obtidos quando se utiliza ácido butírico ou tolueno (ou benzeno), contendo frações de ácido acético, como solventes na síntese da H₂-TPP [11, 12]. Os melhores rendimentos reportados foram obtidos em ácido acético ou propiónico, sendo que o último proporciona a precipitação da porfirina a partir do meio reacional [8, 10, 13].

A primeira otimização conduzida tratou do efeito do ácido orgânico sobre o rendimento da H₂-TPP, de acordo com o apresentado na Figura 2.1.

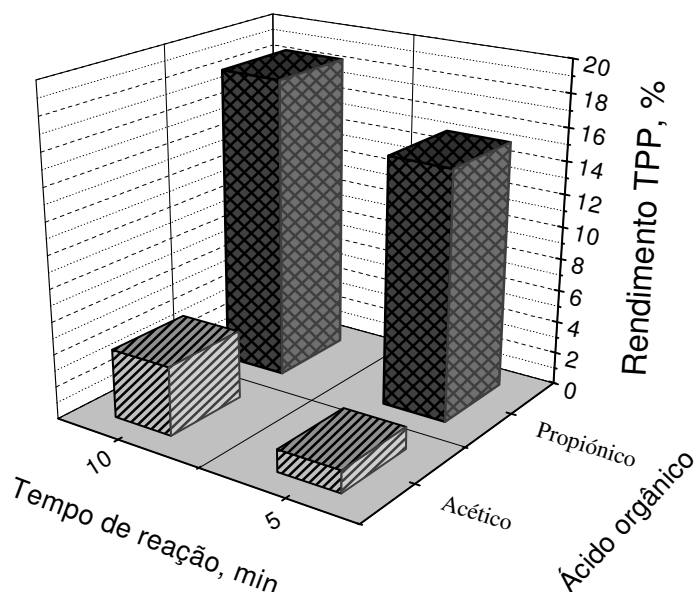


Figura 2.1. Efeito do ácido orgânico sobre o rendimento da H₂-TPP sob irradiação de micro-ondas durante 5 e 10 minutos. Condições: concentração de 0,20 mol.dm⁻³ de reagentes, 650 W de potência, refluxo.

O resultado obtido nesta primeira análise deixa claro que o uso de ácido propiónico apresenta-se como um melhor solvente, além de proporcionar a cristalização do material no meio reacional. Diferentemente do que acontece numa síntese convencional em banho de óleo, o rendimento obtido com ácido acético é muito baixo, mesmo quando a reação é prolongada por 10 minutos.

Apesar do ácido acético apresentar propriedades mais interessantes para o seu uso em MW (por exemplo, pKa e constante dielétrica), reações concomitantes (como produtos de polimerização) podem ter lugar em maior extensão, ao invés da ciclização para formar o porfirinogénio (e consequentemente a porfirimina), conduzindo, assim, ao baixo rendimento observado. Desta forma, escolheu-se o ácido propiónico para as posteriores otimizações.

Como segundo parâmetro a ser avaliado, realizou-se a otimização da quantidade de energia aplicada à reação. Na prática, variou-se a potência a ser utilizada durante 5 e 10 minutos em ácido propiónico (Figura 2.2).

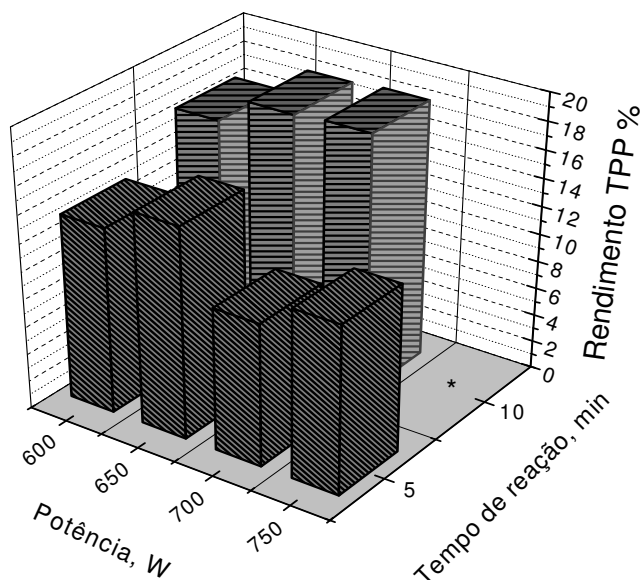


Figura 2.2. Efeito da potência sobre o rendimento da H_2 -TPP em micro-ondas durante 5 e 10 minutos. Condições: ácido propiónico como solvente, concentração de $0,20 \text{ mol.dm}^{-3}$ de reagentes, refluxo. *A experiência em 10 minutos não foi conduzida devido ao aquecimento descontrolado observado.

O resultado indica que, independentemente do tempo de irradiação, para o sistema em questão, os melhores resultados foram obtidos a uma potência de 650 W. Se considerássemos o tempo de 10 minutos, a potência de 700 W apresenta-se como uma alternativa já que um resultado similar foi observado. Foi realizado um teste durante 15 minutos (que não se encontra aqui apresentado), mas nenhuma melhoria foi obtida.

Seguindo com a otimização dos parâmetros reacionais, a concentração dos reagentes foi avaliada no sistema em reações de 5 e 10 minutos. Os resultados estão apresentados na figura a seguir.

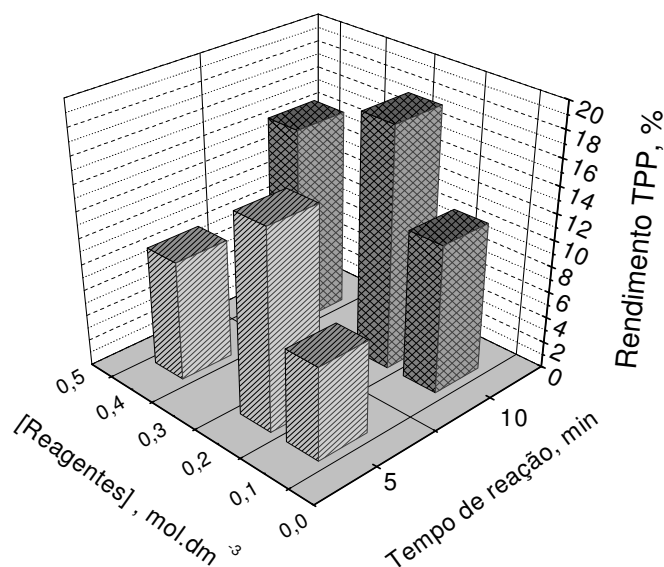


Figura 2.3. Relação entre concentração de reagentes e tempo de reação sobre o rendimento da H₂-TPP sob irradiação de micro-ondas. Condições: ácido propiônico como solvente, 650 W, refluxo.

A análise dos rendimentos obtidos de H₂-TPP a partir da combinação de variáveis apresentadas na Figura 2.3 indica que a concentração de 0,20 mol.dm⁻³ é a concentração ótima de reagentes onde a reação se processa com maior eficiência, seja em 5 ou 10 minutos de reação. A concentração dos reagentes empregada nos estudos é muito próxima daquela empregada por Adler em seu método (Tabela 1.1).

Os rendimentos obtidos e apresentados até o momento consideram a massa da H₂-TPP obtida por recristalização em metanol e incluem, em cerca de 5%, a correspondente clorina.

A presença de clorina como impureza na síntese da H₂-TPP é conhecida por décadas [14, 15] e pode ser eliminada através da oxidação do material com DDQ [15] (como mencionado na Tabela 1.1). Uma alternativa interessante para a obtenção da H₂-TPP sem esta contaminação é adicionar nitrobenzeno no sistema reacional, tal como reportado por Gonsalves *et al.* [9] Devido ao seu elevado ponto de ebulição e de sua constante dielétrica, este solvente é atrativo para o uso em MW. A Figura 2.4 a seguir apresenta a diferença na

velocidade de aquecimento da mistura reacional na presença e na ausência de nitrobenzeno.

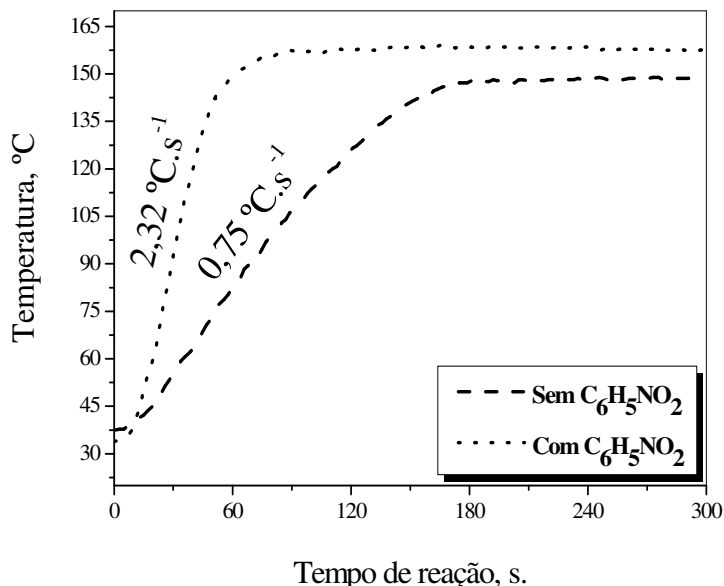


Figura 2.4. Perfil de aquecimento (potência de 650 W) obtido em reação conduzida na presença e na ausência de nitrobenzeno, sob refluxo. Condições: 20 mL de solvente (somente ácido propiónico ou a mistura ácido propiónico/nitrobenzeno 13:7), concentração dos reagentes de 0,20 mol.dm⁻³.

Na presença de nitrobenzeno, uma melhora subtil no rendimento da H₂-TPP foi observada (20%) após 5 minutos de reação sem obter a clorina como contaminante. Este resultado está de acordo com o que já se conhecia no método clássico, mas conduziu aos estudos para a avaliação deste novo sistema de solventes em sistema pressurizado.

2.1.1.2 Otimização das condições em sistema pressurizado

Até ao momento, todos os testes executados foram em equilíbrio com a atmosfera (P = 1 bar) e a temperatura máxima alcançada foi a temperatura de refluxo do solvente empregado (no presente caso, a temperatura máxima variou na faixa 155 – 160 °C, Figura 2.4). Desta forma, a temperatura é um parâmetro difícil de ser avaliado nas condições testadas. Neste sentido, realizou-se uma série de testes sob sistema pressurizado já que o

equipamento de micro-ondas dispõe deste dispositivo. Uma vez sob pressão, a reação pode atingir valores elevados de temperatura ($T_{\text{reação}} \gg T_{\text{refluxo}}$) com o simultâneo aumento na pressão ($P > 1 \text{ bar}$).

Nesta nova condição reacional, uma rápida otimização de tempo (2,5, 5,0 e 7,5 minutos) e concentração de reagentes foi realizada para avaliar o efeito sobre a velocidade de formação da H_2 -TPP. Estas experiências foram conduzidas empregando-se os parâmetros anteriormente obtidos ($P_{\text{MW}} = 650 \text{ W}$ e a mistura de solventes $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}/\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2 = 13:7$).

O tratamento dos resultados obtidos foi feito a partir de algumas considerações cinéticas. Tal como proposto por Longo e colaboradores [16], a reação entre aldeído e pirrol, sob o ponto de vista da formação da H_2 -TPP, segue uma cinética de *pseudo*-ordem zero, ou seja,

$$\frac{d[TPP]}{dt} = k \cdot [TPP] \quad \text{Eq. 01}$$

cujo desenvolvimento desta equação, resulta em

$$[H_2TPP] = [H_2TPP]_0 + k \cdot t \quad \text{Eq. 02}$$

onde $[H_2\text{-}TPP]$ é a concentração molar da porfirina a um dado tempo; k é a constante observada de *pseudo*-ordem zero e t o tempo da reação, em minutos. Para fins de cálculos, em $t=0$ pode-se considerar $[H_2\text{-}TPP]_0=0$.

A partir destes resultados, obteve-se as constantes de velocidade k , como se apresenta na Figura 2.5.

Em condições diluídas ($0,10 \text{ mol.dm}^{-3}$), a reação é muito lenta, o que implica num longo tempo de reação para se obter um rendimento químico satisfatório. Ao contrário, a $0,40 \text{ mol.dm}^{-3}$, a velocidade sofre um incremento considerável; porém não é um aumento

significativo quando comparada com um sistema onde a concentração dos reagentes é de $0,20 \text{ mol.dm}^{-3}$. A Figura 2.6 representa graficamente a relação encontrada nesta análise.

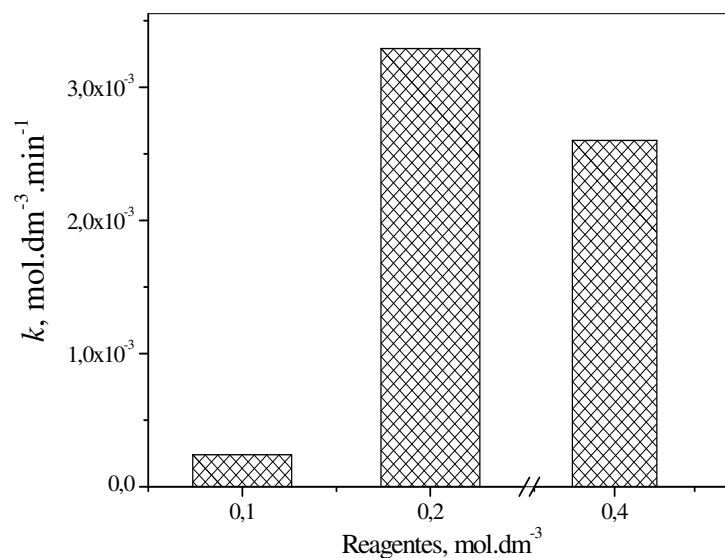


Figura 2. 5. Análise cinética da síntese da H_2 -TPP em sistema pressurizado, apresentando a constante de *pseudo*-ordem zero da reação. Condições: 20 mL da mistura $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}/\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ (13:7) e potência de 650 W (5 min).

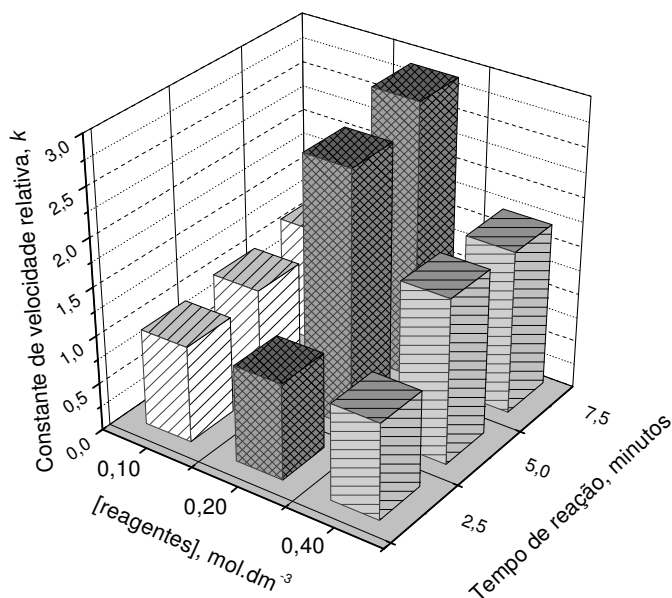


Figura 2. 6. Relação entre as constantes de velocidade obtidas na análise simultânea entre concentração de reagentes e tempo.

A melhor relação encontrada para esta nova condição de síntese foi similar àquela encontrada na otimização prévia realizada em sistema sob refluxo.

Na sequência de testes, executou-se uma série de reações onde se estabeleceu valores máximos de temperatura através do programa de execução do aparelho de micro-ondas. A Figura 2.7 apresenta o rendimento químico da H₂-TPP obtido em cada temperatura estipulada **(A)**, assim como a curva de aquecimento em cada reação **(B)**.

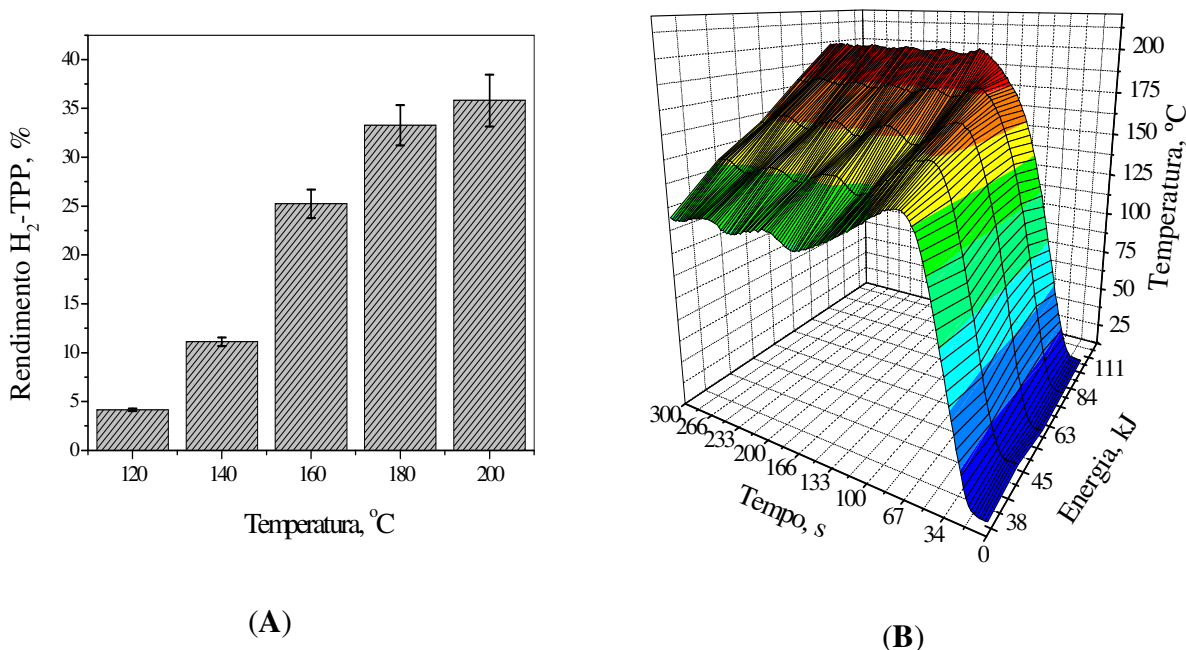
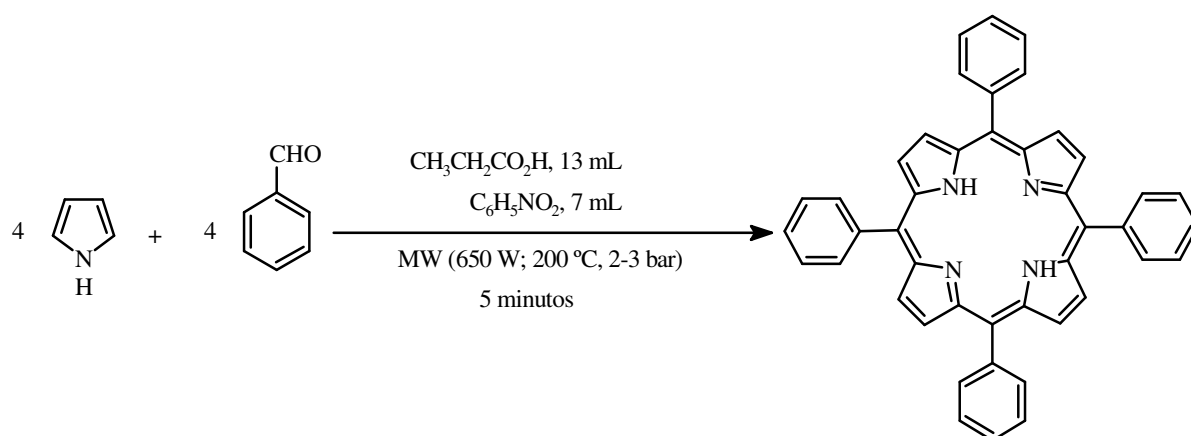


Figura 2. 7. **(A)** Rendimento da H₂-TPP em cada temperatura estudada (potência inicial de 650 W); **(B)** Perfil de aquecimento obtido em MW sob sistema pressurizado com controle de temperatura para cada temperatura estabelecida. Condições: 20 mL da mistura CH₃CH₂CO₂H/C₆H₅NO₂ (13:7), concentração de reagentes de 0,20 mol.dm⁻³, irradiação durante 5 minutos.

O melhor rendimento obtido nestas condições foi de 35% (desvio padrão de 2,7%) a 200 °C. Ao contrário do que se observou no sistema sob refluxo, o aumento de pressão (até 3 bar) quando a reação foi realizada a uma temperatura máxima de 200 °C provocou um aumento drástico no rendimento da H₂-TPP. Vale mencionar que mesmo executando a reação em frascos pressurizados, a pressão permaneceu constante e igual a 1 bar, mesmo

quando a temperatura da reação foi de 160 °C, em concordância com o perfil apresentado na Figura 2.4. Acima de 160 °C, outros fatores influenciam a reação. Para alcançar esta temperatura, a pressão interna sofreu um aumento até cerca de 3 bar.

O valor obtido de H₂-TPP é cerca de 1,5 vezes superior àquele resultante em sistema sob refluxo. A melhoria obtida deve-se a efeitos que vão além da temperatura. Deste modo, a visão geral da síntese da H₂-TPP sob estas novas condições reacionais pode ser reescrita de acordo com o que apresenta o esquema a seguir.



Esquema 2.1. Visão geral sobre a síntese da H₂-TPP sob as condições reacionais desenvolvidas.

O próximo tópico apresentará uma abordagem termodinâmica sobre a influência da radiação MW sobre a síntese da H₂-TPP.

2.1.1.3 O Efeito Micro-ondas

Tal como postulado por vários autores [3, 5, 17-21], o efeito produzido pela radiação MW vai além do simples facto de atingir rapidamente elevadas temperaturas. A diferença entre as formas de aquecimento (MW *versus* banho de óleo ou manta de aquecimento) afetam os parâmetros físico-químicos. Baseado em nossos resultados (Figura 2.7-A), e fazendo o uso da Teoria de Arrhenius [22], podemos estimar a energia de ativação para a síntese conduzida em micro-ondas.

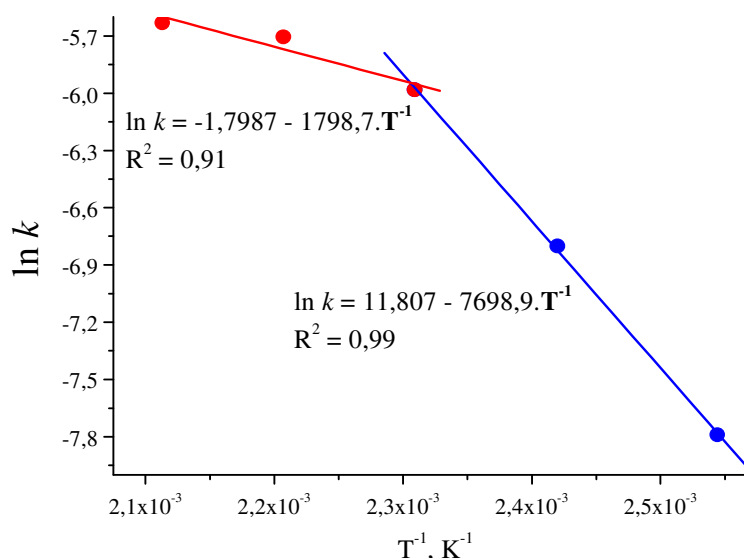


Figura 2. 8. Correlação entre constante de velocidade (na sua forma logarítmica) e o inverso da temperatura obtido pelas medidas cinéticas entre 120 – 220 °C. A função de Arrhenius experimentalmente obtida foi $\ln k = -1,7987 - 1798,7 \cdot T^{-1}$; $R^2 = 0,91$ para a faixa de temperatura 160 – 220 °C.

A Figura 2.8 apresenta a relação de Arrhenius para duas regiões distintas de temperaturas. Analisando a região entre 120 °C e 160 °C (linha azul), o valor encontrado é aproximadamente o mesmo que o valor estimado por Longo *et al.* [16], que foi de 58,5 kJ para a mesma porfirina em sistema clássico de síntese (banho de óleo). Analisando a região entre 160 °C e 200 °C (linha vermelha), o valor encontrado da energia de ativação (E_a) foi de 14,9 kJ. No trabalho de Longo [16], a constante de velocidade obtida foi de $1,40 \times 10^{-6}$ mol.dm⁻³.min⁻¹ e $7,80 \times 10^{-6}$ mol.dm⁻³.min⁻¹ a 90 °C e a 125 °C, respectivamente. Estes valores de velocidade são cerca de 1000 vezes menores que os obtidos em nosso trabalho (Figura 2.6).

Para efeito de comparação, a Figura 2.9 apresenta os valores aqui obtidos para a constante de velocidade em relação àqueles estimados por Longo.

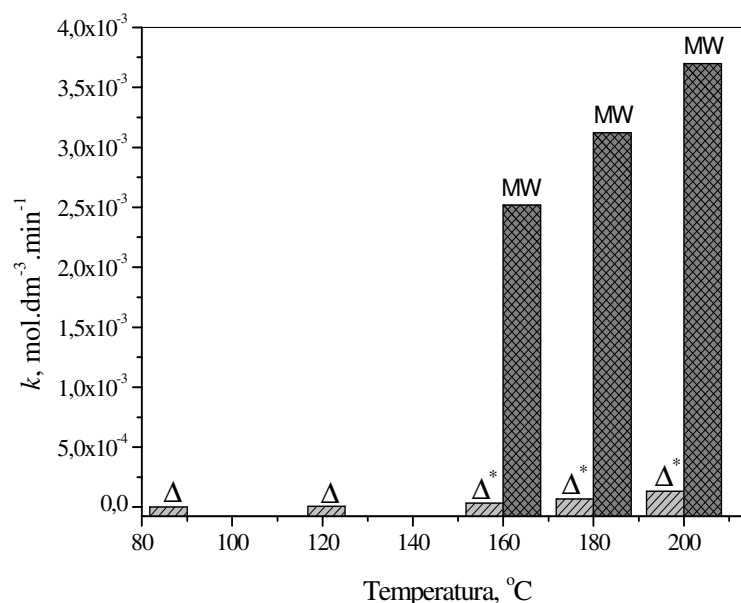


Figura 2. 9. Aceleração observada na síntese da H₂-TPP: (Δ) sob aquecimento termal (Longo *et al.* [16]), (Δ*) valor esperado (extrapolado, considerando apenas o efeito termal) usando a equação obtida por Longo e (MW) valor obtido neste trabalho (através do sistema de aquecimento dielétrico, por irradiação de micro-ondas).

Através desta Figura, pode-se observar o drástico aumento na velocidade da reação obtida por aquecimento em MW. Extrapolando-se os valores de temperaturas atingidas em MW (160-200 °C), obtém-se o valor da constante esperada, sendo este valor enriquecido apenas pelo efeito termal (Δ*). O valor da constante de velocidade obtida em MW para a faixa de temperatura apresentada possui a contribuição termal e outra não-termal. Esta contribuição não-termal é aquela que apresenta o efeito mais pronunciado sobre o rendimento da H₂-TPP. Este fato vem a corroborar com a teoria existente sobre o “efeito micro-ondas” ou efeito não-termal, justificando o elevado rendimento obtido (35% ± 2,7%) em apenas 5 minutos de reação.

Estas diferenças ocorrem devido a fatores termodinâmicos; quando o solvente e os reagentes absorvem energia (através do sistema dielétrico de aquecimento), as moléculas podem alinhar-se com o campo eletromagnético produzido pelas MW. Quando isto acontece, reagentes e, principalmente, intermediários, estarão organizados de uma forma muito melhor no solvente (*continuum* dielétrico). Este fenómeno faz a energia de ativação reduzir, assim como a entropia [18, 21].

Na Tabela 2.1 é apresentado o valor da entropia obtido nas condições estudadas em comparação com os valores obtidos por Longo *et al.*. Para obter o valor da entropia, as aproximações descritas nas equações 3, 4, 7 e 8 foram consideradas.

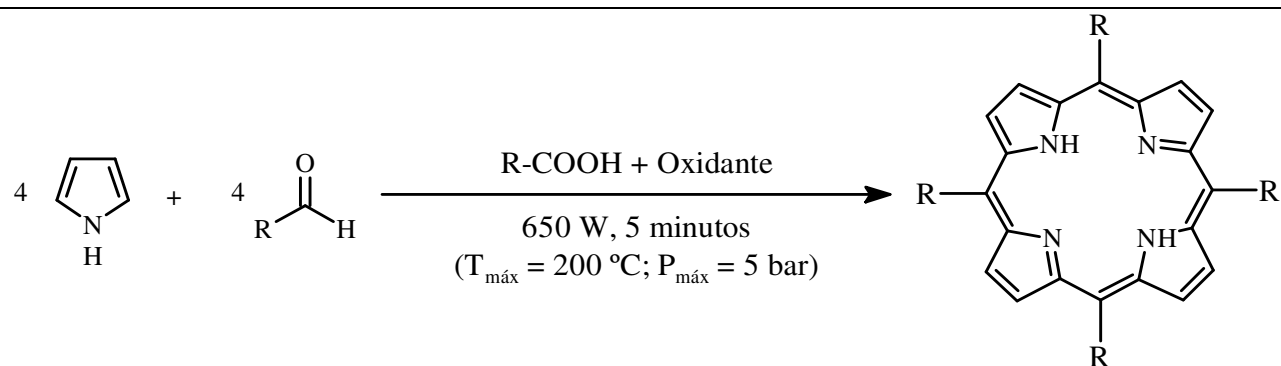
Tabela 2.1. Mudança observada na entropia na síntese da H₂-TPP sob irradiação de micro-ondas [42].

Sistema	-T.ΔS, kJ	Referência
Clássico - banho de óleo (condições descritas por Longo)	4,18	[16]
Micro-ondas (MW) (resultado obtido neste trabalho)	3,93	[23]

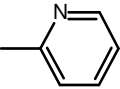
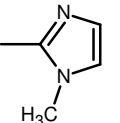
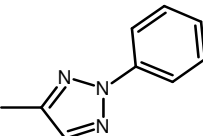
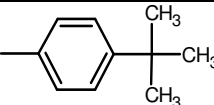
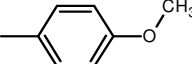
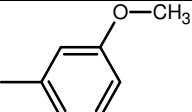
Apesar de uma pequena redução no fator entrópico da reação, isso auxilia na eficiência da síntese. No entanto, o efeito mais pronunciado foi a drástica redução na energia de ativação. Do ponto de vista prático, considerando os valores de $-T.\Delta S$ apresentados na Tabela 2.1, o número de colisões intermoleculares é aproximadamente o mesmo; contudo, há um número muito maior de colisões favoráveis à formação da porfirina. Isso ocorre devido ao alinhamento molecular gerado pela presença do campo eletromagnético que, por sua vez, é originado pela irradiação de micro-ondas.

2.1.2 Síntese de outras porfirinas *meso*-substituídas

Com o objetivo de testar a metodologia desenvolvida para a síntese da H₂-TPP, procedeu-se à síntese de outros derivados porfirínicos apresentados na Tabela 2.2. Os resultados expressos correspondem ao rendimento nas melhores condições testadas, por vezes alterando a composição do solvente.

Tabela 2.2. Síntese de derivados *meso*-substituídos por irradiação de micro-ondas, segundo as condições previamente desenvolvidas.

Entrada	R =	Abreviatura	Ácido	Oxidante	Rendimento obtido neste trabalho (MW), %	Rendimento descrito na literatura (MW), %	Rendimento descrito na literatura (Sistema Clássico), %	Caracterização
1		H ₂ -TDCPP	Acético	Nitrobenzeno	5,0	4 [24, 25]	5 [24]	¹ H RMN; análise por MALDI e HRMS; Tópico 2.4.5 ¹ H RMN de acordo com a referência [26]
2		H ₂ -TPFPF	Acético	Ar	9,0	--	~ 11 [27]	¹ H e ¹⁹ F RMN; análise por MALDI; Tópico 2.4.5
3		H ₂ -T4CPP	Acético	Nitrobenzeno	45,0	21[24, 25], 7[1]	49 [24], 3[1]	¹ H RMN [1]
4		H ₂ -4TPyP	Propiónico ou Propiónico/Acético	Ar	17,0	--	23,4 [27]	¹ H RMN; análise por MALDI; Tópico 2.4.5

5		H ₂ -2TPyP	Propiónico ou Propiónico/Acético	Ar	8,0	--	--	¹ H RMN; análise por MALDI; Tópico 2.4.5
6		H ₂ -TMImP	Propiónico	Ar	13,0	--	12[28]	¹ H RMN; análise por MALDI e HRMS; Tópico 2.4.3.1 e ¹ H RMN [28]
7		H ₂ -TTz2PP	Propiónico	Ar	13,0	--	--	¹ H e ¹³ C RMN; análise por MALDI; Tópico 2.4.5
8		H ₂ -T(4tBu)PP	Propiónico	Nitrobenzeno	31,0	25[24, 25], 56[29]	---	Análise por espectrometria de massa [29]
9		H ₂ -T(4MeO)PP	Acético Propiónico	Nitrobenzeno	45,0 36,0	20[24, 25], 15[1]	45[9], 24 [30], 9[1]	¹ H RMN [1, 9, 30]
10		H ₂ -T(3MeO)PP	Acético	Nitrobenzeno	27,0	15[24, 25]	10 [24]	Dados espectrofotométricos de UV-Vis [31]

Os resultados mostram que, apesar da uma criteriosa otimização das condições reacionais realizadas para a H₂-TPP, cada derivado exibe uma diferente dependência, principalmente no que diz respeito ao solvente. Por exemplo, para a síntese da H₂-TDCPP (Tabela 2.2, entrada 1), a síntese em micro-ondas não forneceu melhoria significativa quando comparada com o rendimento obtido em aquecimento convencional. Da mesma forma, para a síntese da H₂-TPFPP, a presença do ácido propiónico fornece apenas traços da porfirina, aumentando consideravelmente as impurezas (visto por TLC) (Tabela 2.2, entrada 2). A síntese de derivados *para*-fenil substituídos forneceu bons rendimentos, como é o caso do derivado H₂-T4CPP (Tabela 2.2, entrada 3). Para os derivados contendo substituintes heterocíclicos (Tabela 2.2, entradas 4-7) os valores são razoáveis. Para estes derivados, o uso do ácido propiónico é fundamental e a reação ocorre na ausência de agentes oxidantes externos. Por exemplo, a síntese do derivado H₂-TMImP apresentou rendimento similar ao obtido em aquecimento convencional com a vantagem da redução drástica no tempo de síntese, já que o método clássico despende 4 horas de reação [28].

A síntese do derivado apresentado na entrada 8 da tabela anterior é compatível com alguns procedimentos reportados que utilizam a irradiação de micro-ondas; porém não há homogeneidade quando se compara estes resultados obtidos com aqueles encontrados na literatura da especialidade. Para os isómeros H₂-T(4MeO)PP e H₂-T(3MeO)PP (Tabela 2.2, entradas 9 e 10), os rendimentos obtidos são muito bons quando comparados a outros sistemas envolvendo o uso de micro-ondas, em particular o rendimento obtido para o derivado H₂-T(4MeO)PP. Vale mencionar que na síntese deste derivado, a mudança de ácido propiónico para ácido acético propicia um aumento considerável no rendimento do composto.

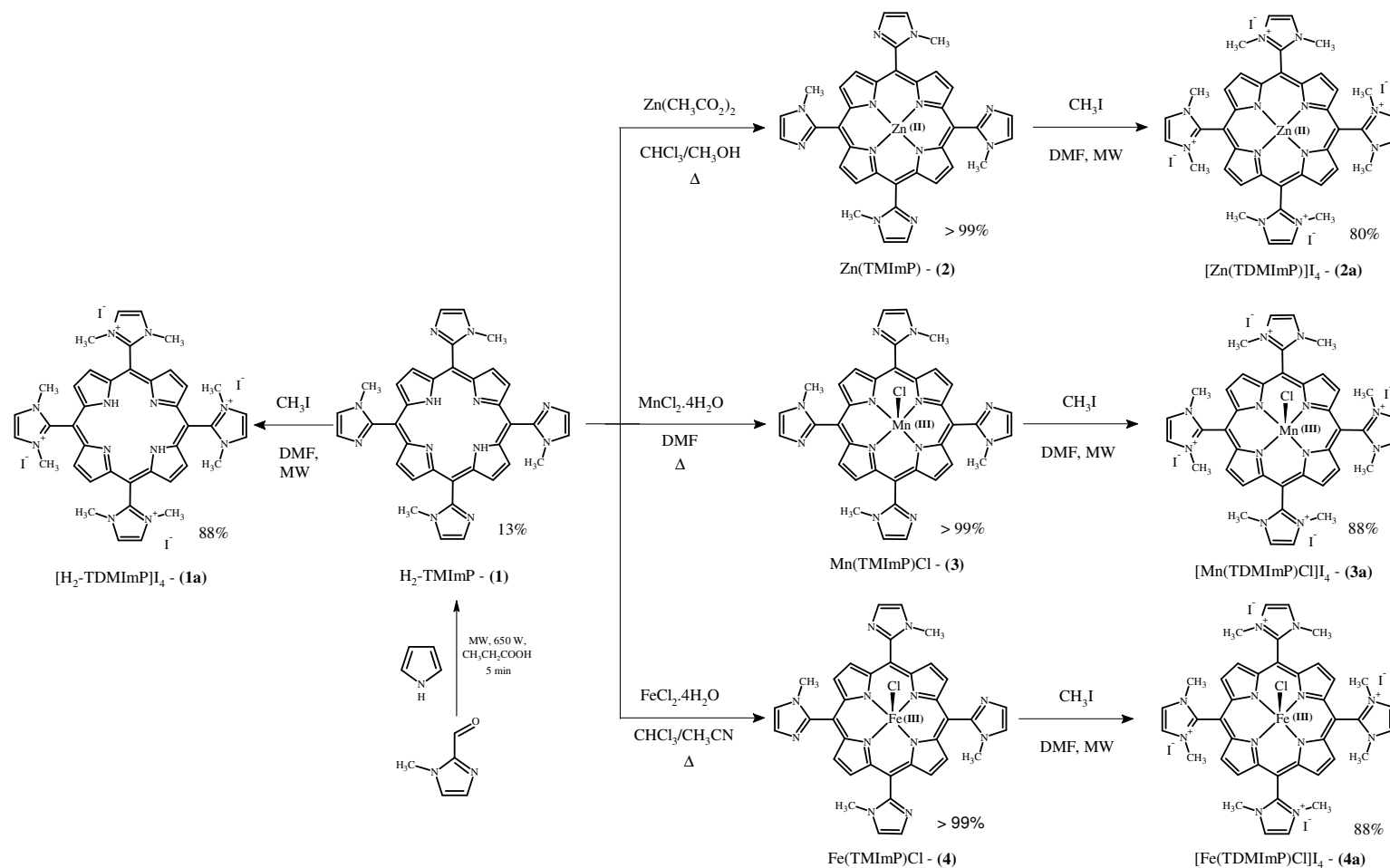
Essas observações conduzem à conclusão de que cada derivado exibe uma dependência característica e que não há um método que seja suficientemente amplo para ser empregado na síntese desta classe de compostos. Convencionalmente, os rendimentos obtidos para derivados porfirínicos contendo anéis *meta*- ou *para*-fenil-substituídos são variáveis, a depender das condições utilizadas. No entanto, substituintes do tipo fenil *o,o'*-di-substituídos fazem decrescer o rendimento obtido devido ao efeito estérico entre o grupo *orto*-fenílico (-Cl, -F, -CH₃ dentre outros) e os hidrogénios β-pirrólicos. Sob ação das

micro-ondas, isso também acontece e pode ser visto pelos baixos rendimentos obtidos na preparação dos compostos H₂-TPFPP e H₂-TDCPP.

2.2 Parte 2 – Síntese de derivados porfirínicos contendo substituintes imidazólicos e imidazolínicos

2.2.1 Derivados porfirínicos simétricos substituídos com imidazol

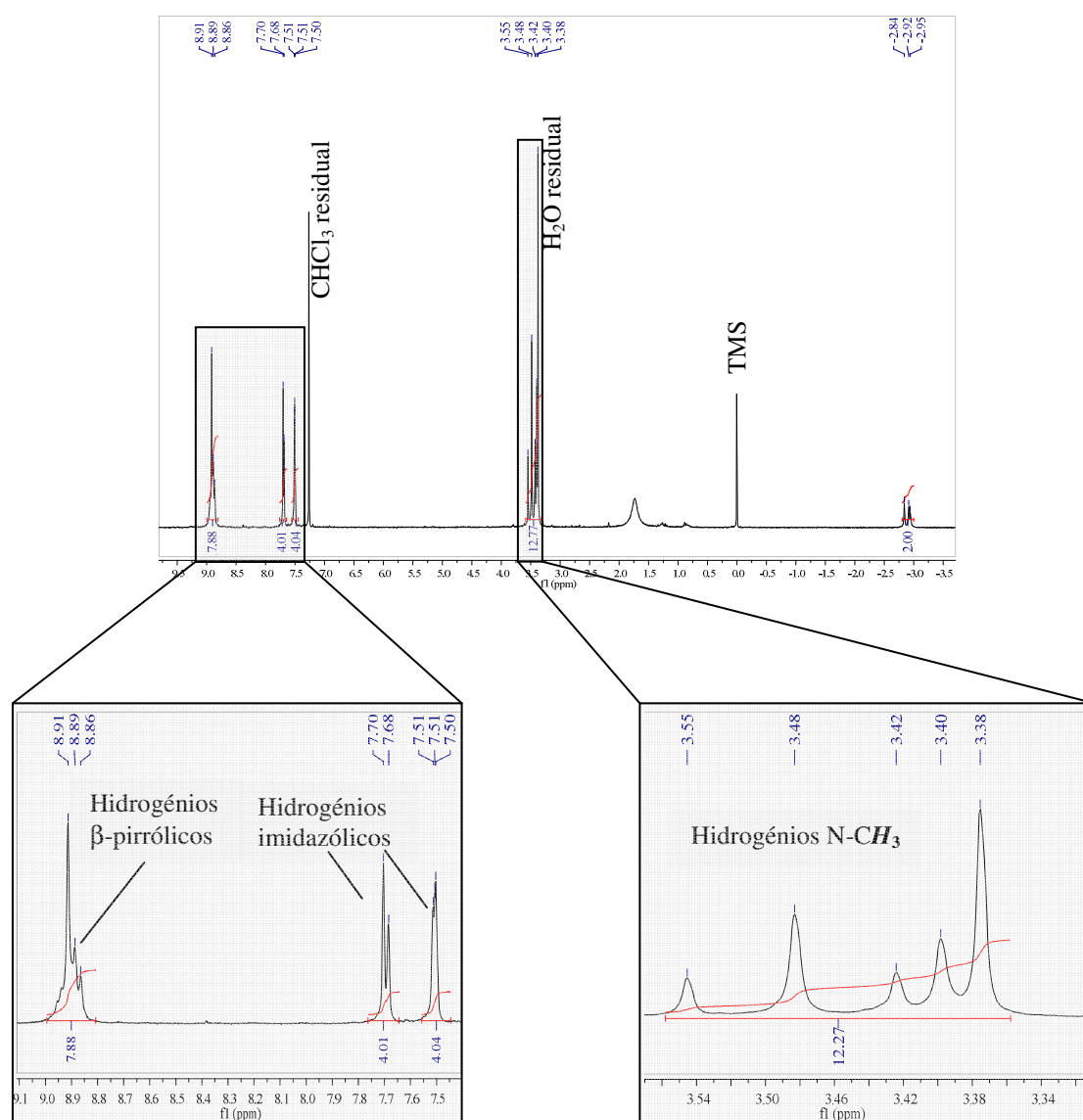
O Esquema 2.2 apresenta a rota sintética de todos os derivados porfirínicos simétricos *meso*-substituídos com grupos imidazolilo e imidazolíno.



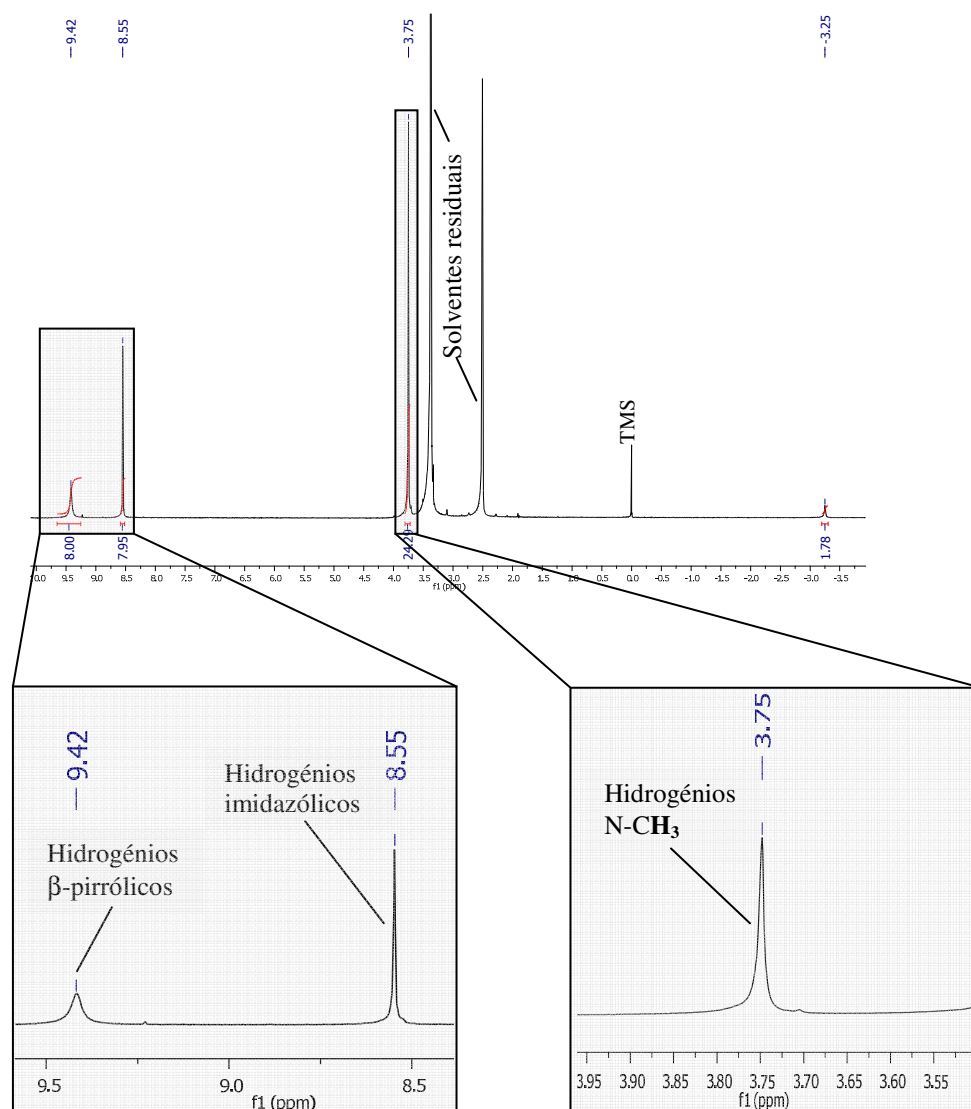
Esquema 2.2. Esquema de síntese seguido na preparação dos derivados porfirínicos de imidazol.

A síntese do composto 5,10,15,20-tetraquis(1-metilimidazol-2-il)porfirina, abreviada por H₂-TMImP ou composto **(1)** (Esquema 2.2), foi levada a cabo empregando-se um procedimento existente na literatura que utilizava o ácido propiônico [28] como solvente/catalisador, seguindo as condições reacionais descritas por Adler, porém sob irradiação de micro-ondas [23].

Conforme foi mencionado no Capítulo 1, nomeadamente no que diz respeito à formação de atropo-isómeros, a Figura 2.10-A apresenta o típico espectro de ¹H RMN obtido para o composto **(1)**.



(A)



(B)

Figura 2. 10. Espectro de ^1H RMN de (A) $\text{H}_2\text{-TMIImP}$ em CDCl_3 e (B) $[\text{H}_2\text{-TDMIImP}]_4$ em $\text{DMSO-}d_6$. Desvios químicos em relação ao TMS.

No presente trabalho não houve a intenção de separar cada forma isomérica do derivado citado, visto que a reação com o iodeto de metilo propiciou a forma simétrica do material (correspondente à forma simétrica D_{2h}), além de ter atingido o objetivo de torná-lo solúvel, tal como ilustra a Figura 2.10-B. No entanto, a título de curiosidade, podemos citar que a síntese do derivado *meso*-tetraquis(*o*-nitrofenil)porfirina ($\text{H}_2\text{-TNPP}$) apresentou uma variação na distribuição das formas dependente do tempo e da temperatura da reação, sendo estável, em todos os casos, a forma $\alpha\alpha\beta\beta$ [32]. Outro trabalho sobre a separação dos

atropo-isómeros de *meso*-tetraquis(2-catecolimidofenil)porfirinas resultou na conhecida distribuição atropo-isomérica, onde os autores referem rendimentos isolados de $\alpha\alpha\alpha\alpha$ (60%), $\alpha\alpha\alpha\beta$ (70%), $\alpha\alpha\beta\beta$ (63%) e $\alpha\beta\alpha\beta$ (57%) [33]. Um interessante trabalho sobre a separação e caracterização dos isómeros rotacionais dos complexos de manganês da *meso*-tetraquis(tetraalquil-2-piridínio-2-il)porfirina ($\text{Mn}^{\text{III}}\text{T}(\text{alquil})\text{-2-PyP}$) foi realizado por Spasojević *et al.*, obtendo resultados curiosos relacionados com os valores divergentes de potencial de oxidação das diferentes formas isoméricas. Além disso, pode-se observar que, na maioria dos compostos estudados, as formas isoméricas predominantes são as $\alpha\alpha\beta\beta$ e $\alpha\alpha\alpha\beta$ [34].

Para alguns derivados porfirínicos contendo substituintes imidazólicos, nem sempre foram observadas as quatro formas isoméricas. Por exemplo, a síntese do derivado *meso*-tetraquis(1-benzilimidazol-2-il)porfirina ($\text{H}_2\text{-BzImP}$) forneceu apenas 3 frações com os rendimentos isolados de 6, 9 e 8% [35].

Vale ressaltar que, mesmo após a separação das formas isoméricas, em muitos casos, os componentes das frações isomerizam-se novamente, atingindo-se o equilíbrio entre as formas [33]. Este tipo de processo ocorre normalmente sob meio ácido e a elevada temperatura.

Após as reações de complexação (Esquema 2.2, derivados **(2)**, **(3)** e **(4)**), a presença dos atropo-isómeros também foi verificada por cromatografia em camada fina. No entanto, a presença do complexo acarreta uma forte agregação das moléculas devido aos fenómenos de interação intermolecular. É de salientar que esta forte agregação dificultou a aquisição do espectro de ^1H RMN do complexo **(2)**, mesmo depois de se ter adicionado CD_3OD ao tubo de ressonância contendo CDCl_3 ou quando se adicionou algumas gotas de ácido trifluoroacético (TFA). O resultado obtido em espectrometria de massa apresentou 2 picos, sendo um deles assinalado como um dímero. Este fenómeno também foi observado na análise dos complexos de manganês e de ferro. A espectrometria de massa apresentou-se como uma técnica importante na caracterização destes compostos. A Figura 2.11 apresenta o espectro de massa dos complexos de zinco, de manganês e de ferro da *meso*-tetraquis(1-metilimidazol-2-il)porfirina.

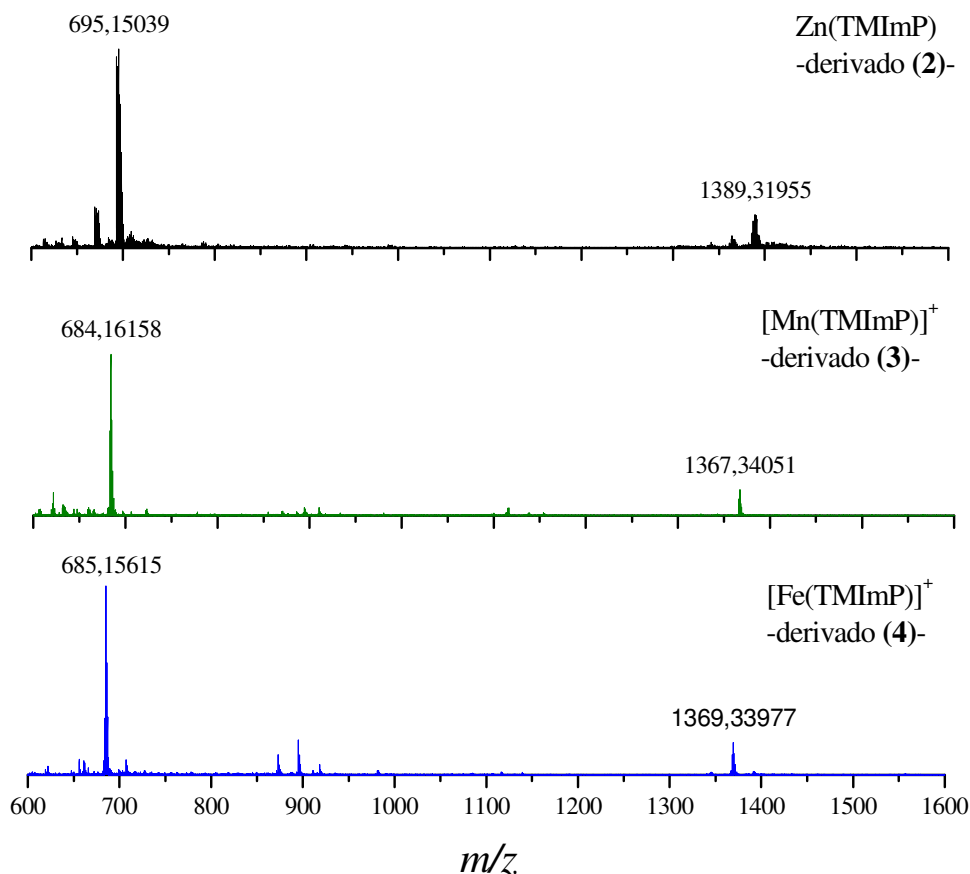


Figura 2. 11. Espectro de MALDI TOF/TOF dos complexos metálicos da *meso*-tetraquis(1-metilimidazol-2-il)porfirina.

No presente trabalho, os derivados catiónicos $[\text{H}_2\text{-TDMIImP}]\text{I}_4$, (**1a**) e $[\text{Zn}(\text{TDMIImP})]\text{I}_4$, (**2a**) (Esquema 2.2), apresentam os espectros de ^1H RMN semelhantes, salvo os valores de desvios químicos que se observam para alto campo no caso do complexo (**2a**). Na análise por espectrometria de massa destes derivados, o composto (**1a**) apresentou o pico do íão molecular $[\text{M}]^+ = 690,36$ Da quando a análise foi conduzida na presença da matriz, e um pico a 645,3 Da quando a mesma amostra foi analisada na ausência da matriz (Figura 2.12). O complexo de zinco, por sua vez, apresentou o sinal correspondente ao íão molecular $[\text{M}]^+ = 752,2$ Da, seguido de fragmentações de 15 Da, o que corresponde a perda de grupos metilo ($-\text{CH}_3$); o último sinal observado foi de 707,2 Da, sendo assinalado como uma espécie mono-catiónica (Figura 2.12).

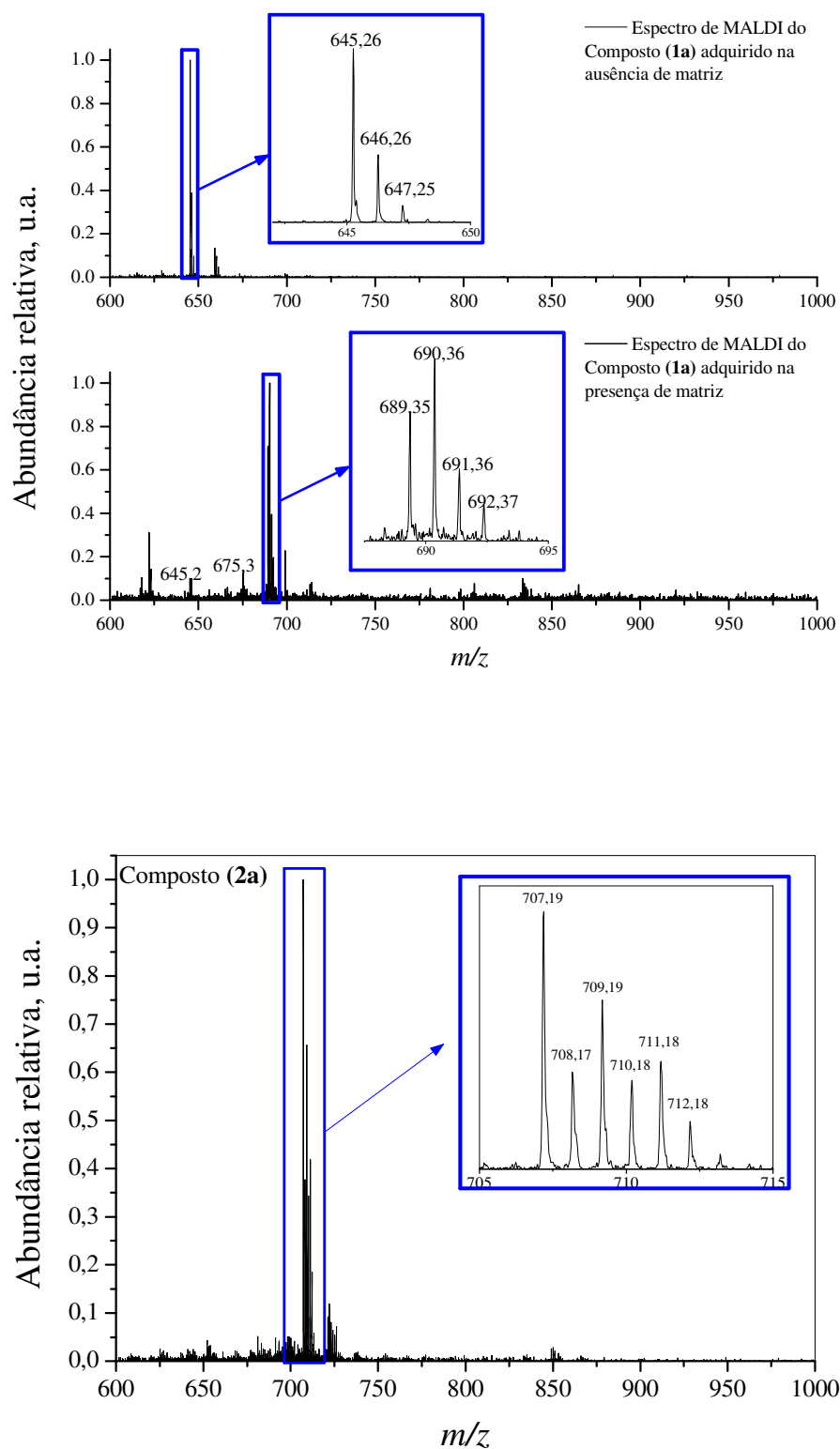
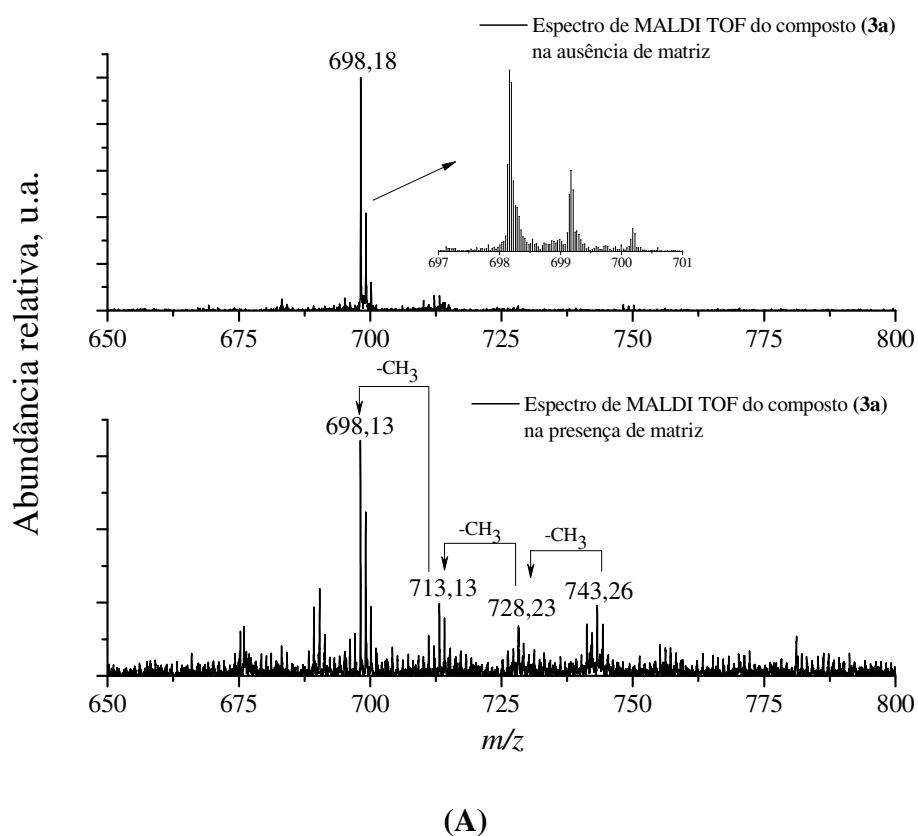


Figura 2. 12. Espectro de massa (MALDI TOF/TOF) relativo aos derivados catiónicos (**1a**) e (**2a**).

É de extrema importância conhecer o perfil de fragmentação deste tipo de compostos pois, nos casos onde a técnica de RMN não pode ser aplicada, a análise por espectrometria de massa torna-se fundamental. Por exemplo, para os complexos de manganês e de ferro deste derivado catiónico, o pico registado corresponde à perda de três grupos metilo, como ilustra a Figura 2.13.



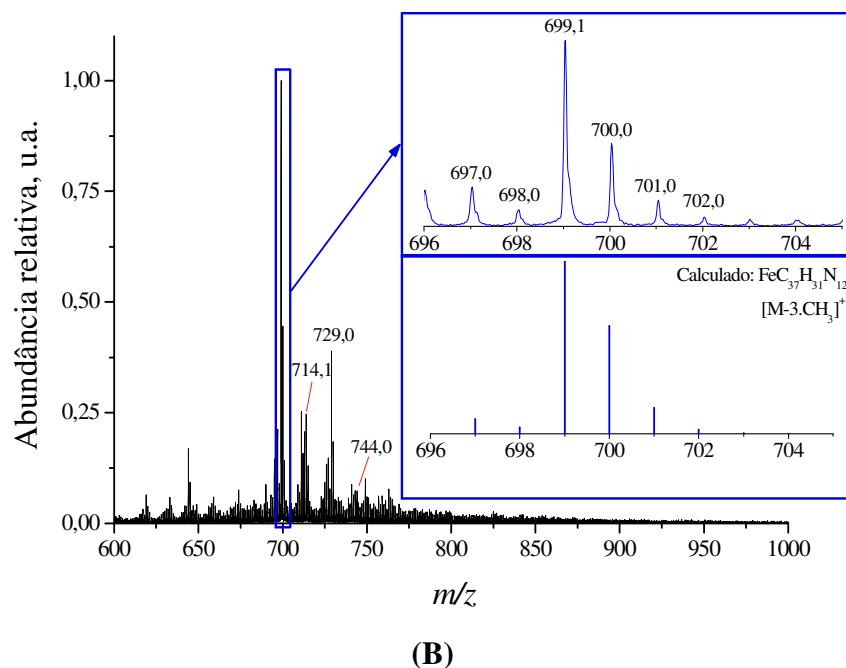
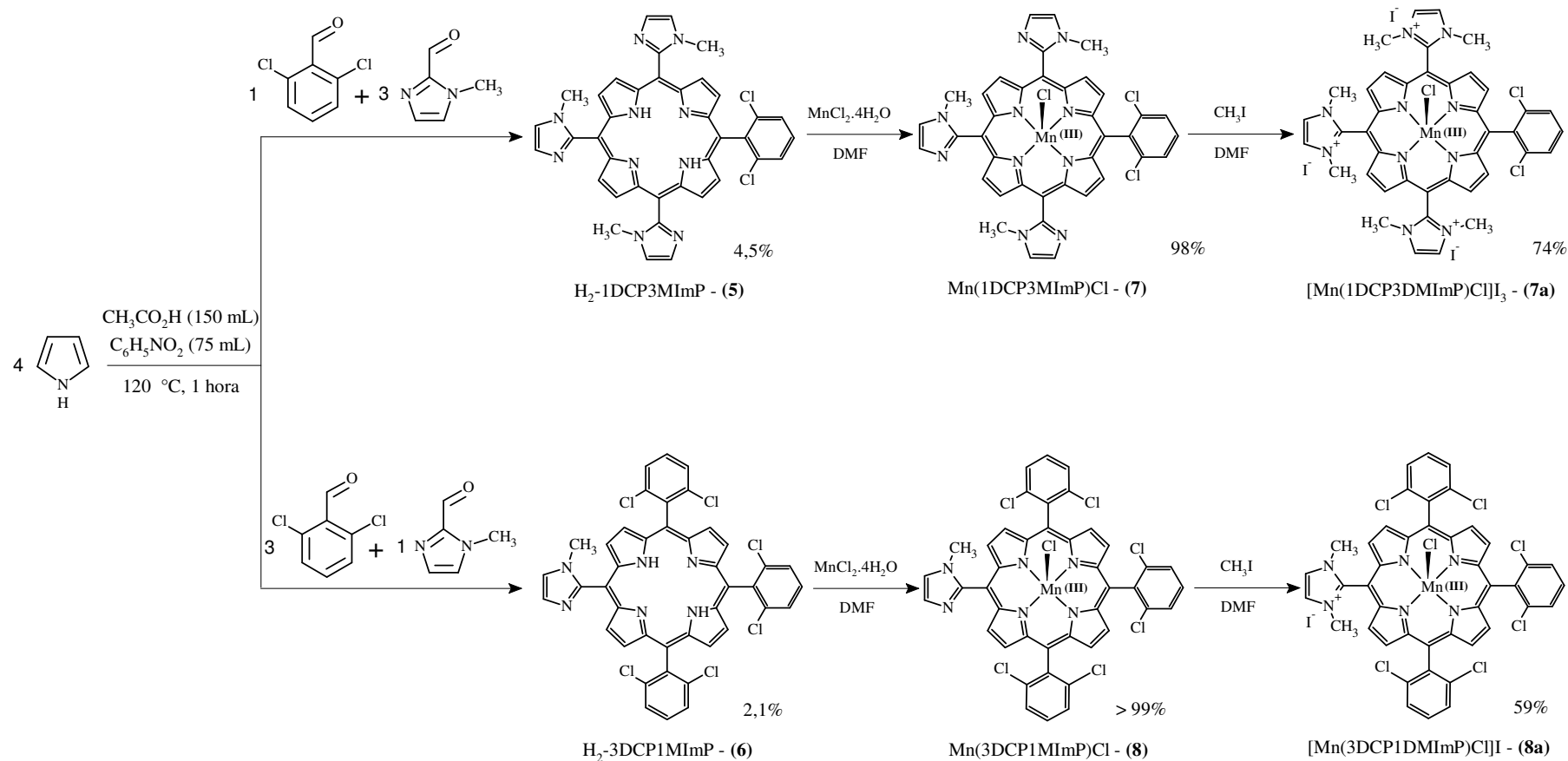


Figura 2.13. Espectro de massa MALDI TOF de (A) composto (3a) na ausência e na presença de matriz; na presença de matriz, observa-se o pico $[\text{M}]^+$ e as sucessivas fragmentações; e de (B) composto (4a) na presença de matriz. O mesmo tipo de fragmentação é observado neste derivado.

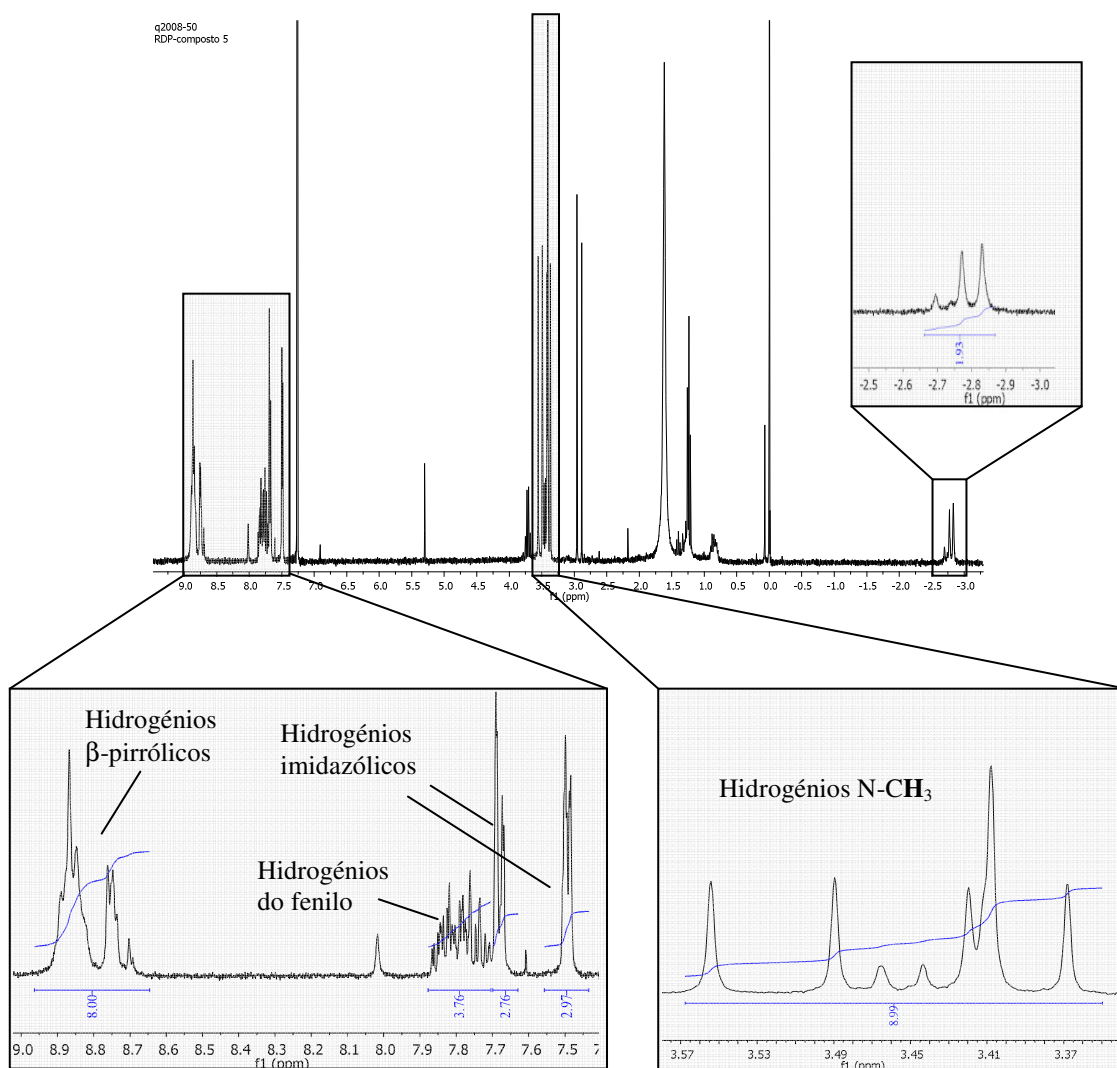
2.2.2 Derivados porfirínicos assimétricos substituídos com imidazol

Similaridades entre os derivados simétricos e assimétricos foram observadas. O Esquema 2.3 apresenta a rota sintética utilizada na preparação dos compostos assimétricos, assim como dos seus complexos de manganês.



Esquema 2. 3. Rota sintética utilizada na preparação de derivados porfirínicos assimétricos.

A preparação das porfirinas assimétricas sintetizadas neste trabalho foi realizada a partir da metodologia convencional de síntese [9]. Do mesmo modo que observado para o derivado (1), a formação do atropo-isomerismo é visível no composto (5). Diferentemente, o composto (6) não exibe esta propriedade, uma vez que há somente uma posição *meso*-porfirínica substituída com o grupo imidazolilo. A Figura a seguir apresenta os espectros de ^1H RMN dos derivados porfirínicos mencionados.



(A)

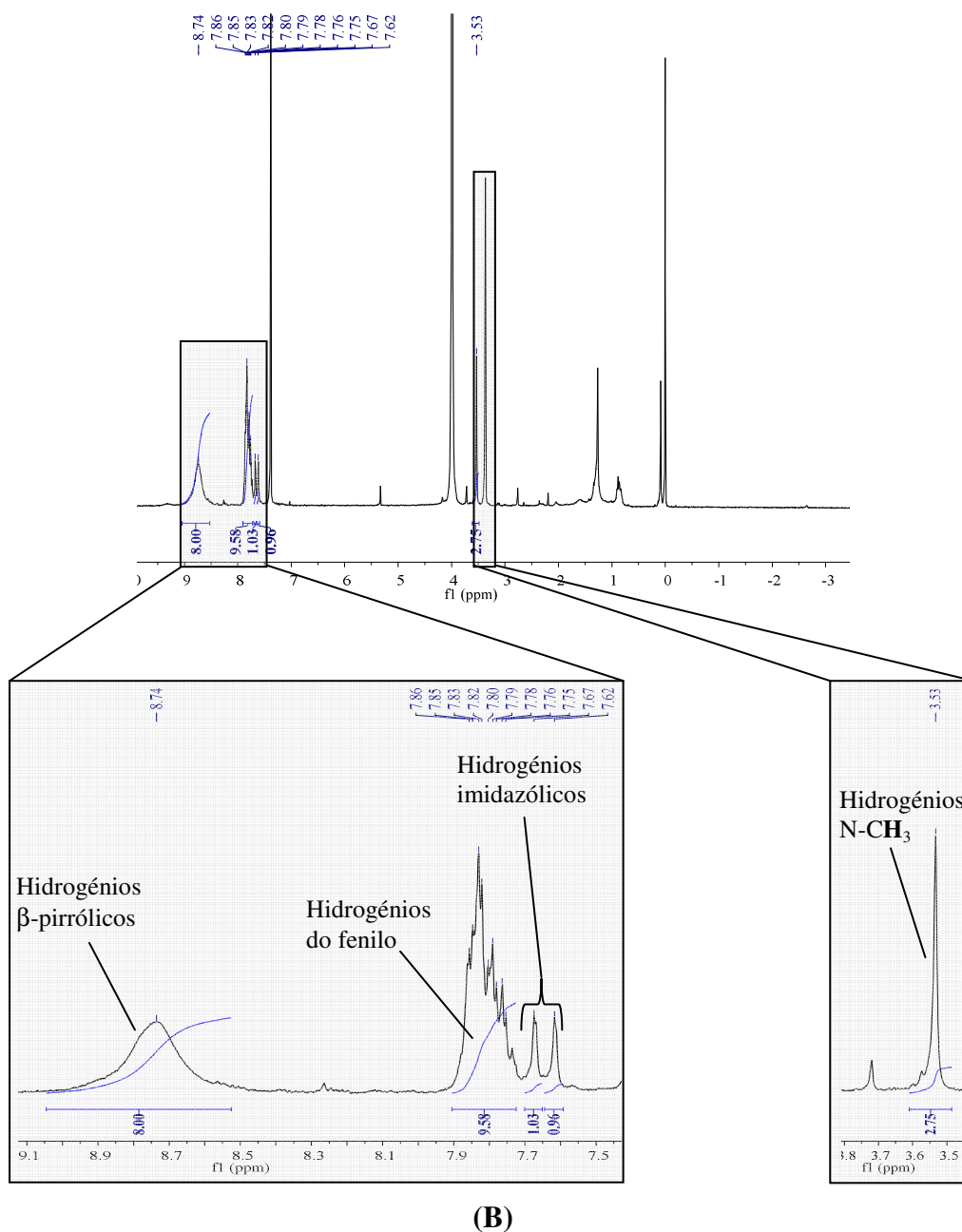


Figura 2. 14. Espectro de ^1H RMN (300,13 MHz) de (A) derivado (5) em CDCl_3 e (B) derivado (6) em $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (5:1).

Como pode ser visto na Figura 2.14-A, o desdobramento de sinais relativamente aos hidrogénios β -pirrólicos e dos grupos metilo é evidente, correspondendo a três atropoisómeros. O composto (5) é mais um exemplo onde a formação dos isómeros é facilmente observada pelo espectro de ^1H RMN, cujos sinais relativos aos hidrogénios internos (N-H) e aos hidrogénios β -pirrólicos não são, em cada grupo, equivalentes, originando sinais

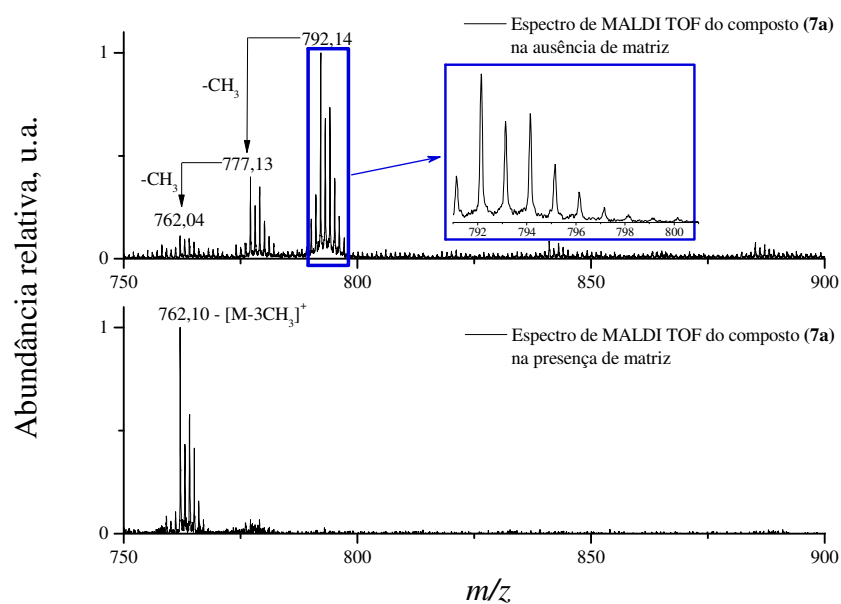
desdobrados quando comparados com os das tetra-arilporfirinas simétricas. Milgrom e colaboradores [35] explicaram essa anomalia através de interações estéreas e eletrônicas que ocorrem entre o macrociclo porfirínico e os grupos ligados aos substituintes imidazólicos. No caso dos derivados **(1)** e **(5)**, este efeito é dado entre o grupo metilo ligado ao átomo de nitrogénio de um substituinte imidazólico e os hidrogénios β -pirrólicos, o que impede a rotação deste substituinte e causa uma distorção na estrutura, reduzindo a corrente no anel porfirínico que, por sua vez, conduz à perturbação nos desvios químicos na molécula como um todo (tal pode ser visto nas Figuras 2.10-A e 2.14-A para os derivados **(1)** e **(5)**, respectivamente). Já na Figura 2.14-B, o sinal relativo ao metilo do N-metilimidazol é um singuleto, como esperado para um sistema sem a presença de outro isómero rotacional.

A característica de formação de atropo-isomerismo só é observada para o derivado **(5)** e **(7)**. Como o derivado **(6)** possui apenas um grupo N-metilimidazol, esse fenómeno não ocorre, já que as outras posições *meso*-porfirínicas estão substituídas com anéis 2,6-diclorofenílicos (que são simétricos). Por consequência, o derivado **(8)** também não exhibe esta característica.

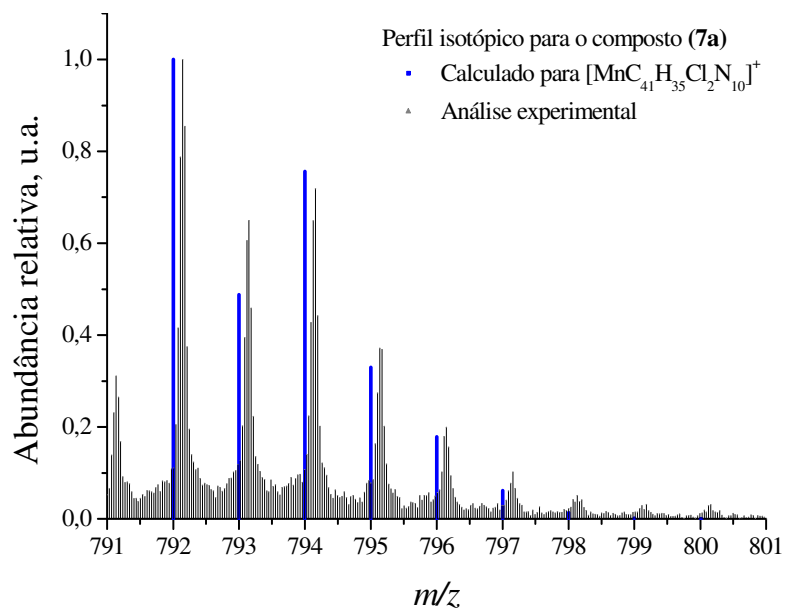
Relativamente ao fenómeno de agregação, observou-se que este permanece nos complexos **(7)** e **(8)** devido ao efeito de interação intermolecular anteriormente referido. A análise destes derivados por espectrometria de massa forneceu o pico molecular $[M]^+$ como sendo o maioritário e um pico com o dobro da massa, correspondendo à espécie dimérica.

O perfil de fragmentação dos sistemas contendo substituintes imidazólicos nas posições *meso*-porfirínicas também pode ser visto em derivados menos substituídos, como porfirinas assimétricas (Esquema 2.3), conforme apresentado na Figura 2.15. O comportamento do complexo catiónico **(7a)** apresenta similaridade com o perfil observado para o derivado **(3a)**. No caso do derivado **(7a)**, observou-se o pico correspondente ao ião-molecular (Figura 2.15-A) com o valor de 792,14 Da, seguido das sucessivas fragmentações. Observa-se ainda, na mesma figura, que o espectro do mesmo derivado na ausência da matriz dá origem a uma espécie mono-catiónica, correspondendo à perda de dois grupos metilo e resultando no pico $[M-2CH_3]^+$. O perfil isotópico calculado para este

derivado coincide perfeitamente com o resultado experimental, tal como ilustra a Figura 2.15-B.



(A)



(B)

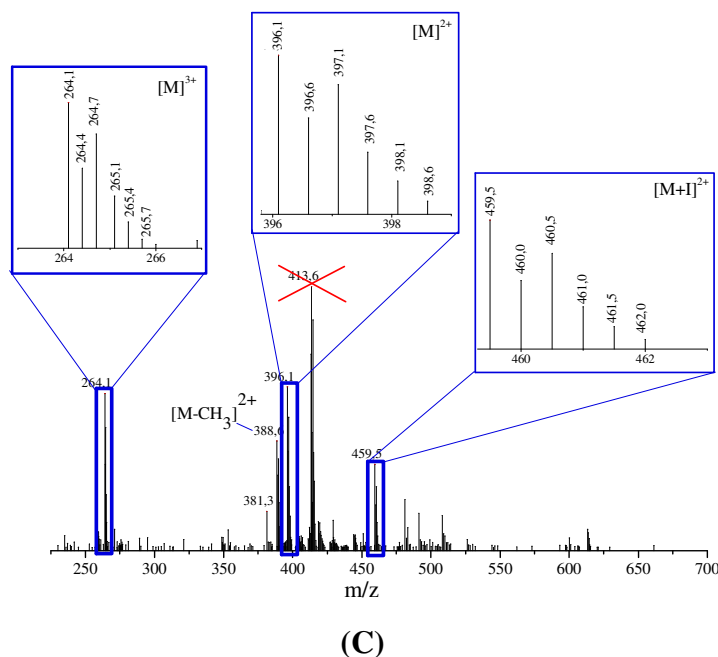


Figura 2. 15. Espectro de massa do composto (**7a**) em (A) MALDI TOF, na presença e na ausência de matriz. Observa-se o pico $[M]^+$ e as sucessivas fragmentações dos grupos $-CH_3$ quando a matriz é utilizada e o pico correspondente a $[M-3CH_3]^+$ em espectro obtido na ausência da matriz. (B) comparação entre o envelope isotópico obtido experimentalmente em relação ao valor calculado (em azul). (C) ESI-MS fornecendo picos correspondentes às espécies dupla- e triplamente carregadas.

O resultado obtido pela análise por ESI-MS é interessante e coincidente com os valores obtidos pela análise de espectrometria de massa de alta resolução. Novamente, um comportamento similar ao do derivado (**3a**) é observado no que diz respeito à associação da molécula com iões iodeto, gerando um pico a 459,5 Da (Figura 2.15-C).

A análise por espectrometria de massa do complexo catiónico (**8a**) fornece como pico principal o correspondente ao ião molecular $[M]^+$, independentemente se a análise é realizada na presença ou na ausência de matriz. Os resultados por MALDI estão em excelente concordância com os valores obtidos na análise de alta resolução (HRMS). A Figura 2.16 apresenta o espectro de MALDI de (**8a**), assim como o padrão isotópico observado e calculado para este derivado.

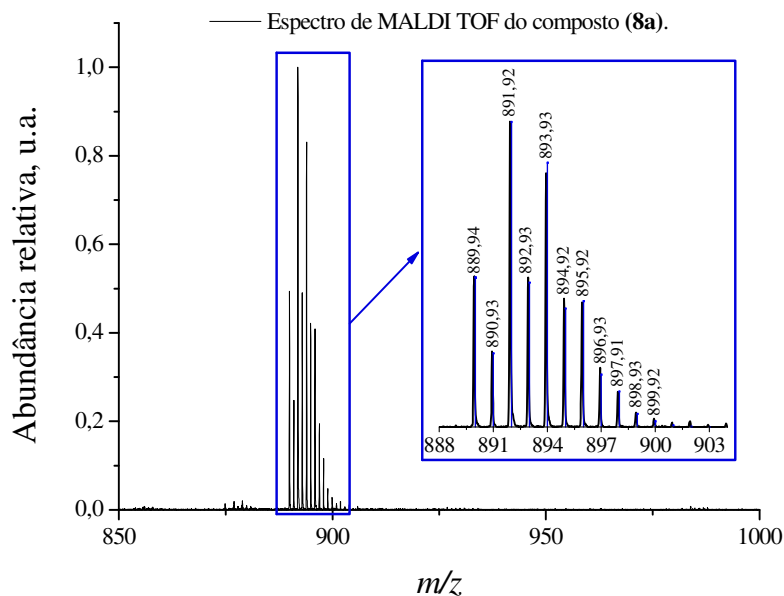


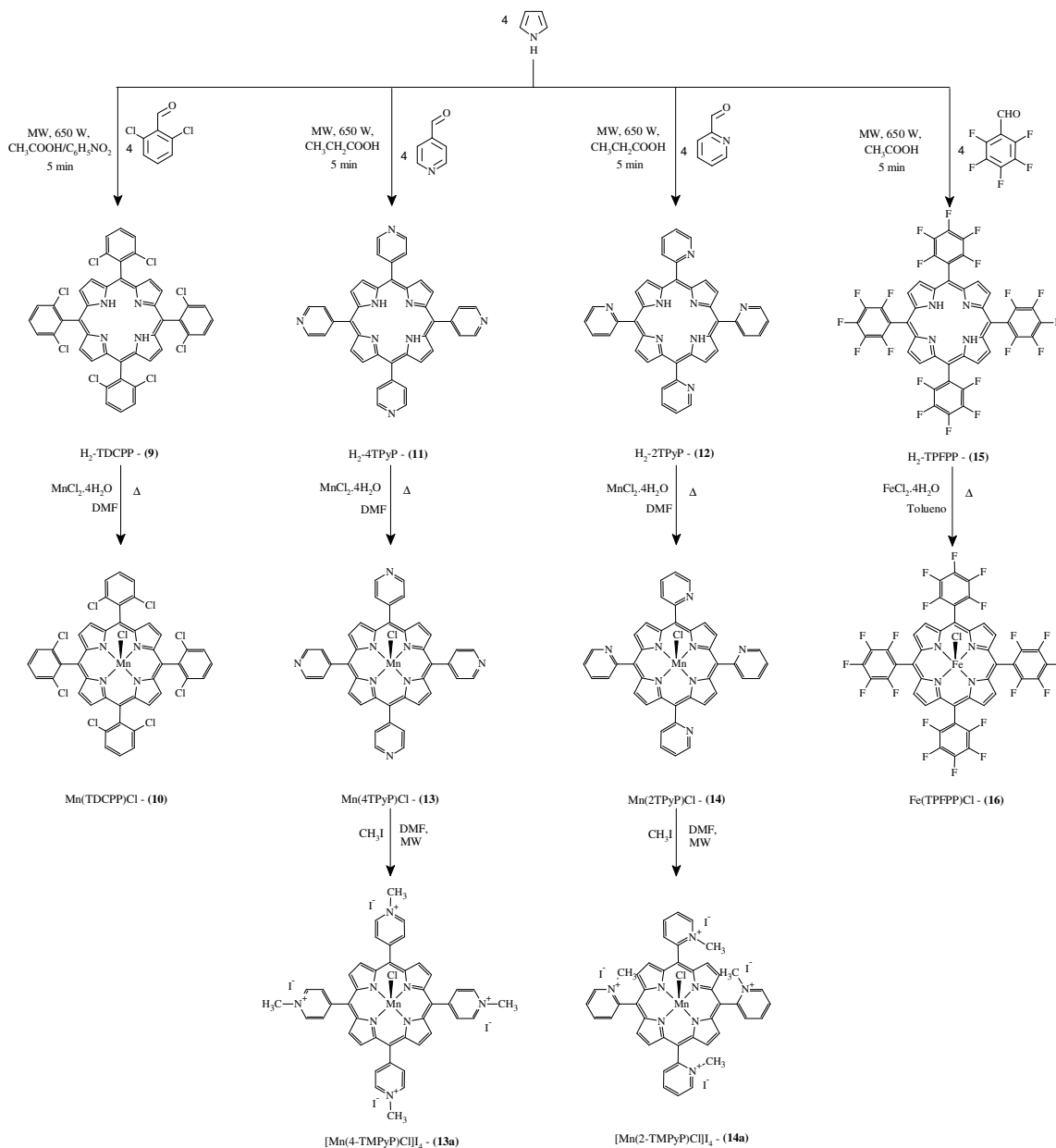
Figura 2.16. Espectro de MALDI TOF do derivado (**8a**).

Dadas as diferenças de comportamento originadas pela presença de grupos catiónicos ligados ao macrociclo porfirínico e da impossibilidade de se utilizar a técnica de RMN devido à presença de um metal paramagnético, torna-se evidente a necessidade de se empregar uma técnica fiável que permita identificar de forma rápida sistemas deste tipo. Assim, a análise por MALDI TOF veio suprir essa necessidade, principalmente nos derivados porfirínicos catiónicos, tais como os simétricos **1a**, **2a**, **3a** e **4a** e os assimétricos **7a** e **8a**.

Pouco se tem descrito sobre a caracterização de metaloporfirinas catiónicas envolvendo espectrometria de massa. Vale mencionar o trabalho de Liu e colaboradores [36] envolvendo a caracterização de derivados porfirínicos catiónicos tetra *N*-alquilpiridínios que refere sucessivas fragmentações, tal como as observadas neste trabalho. Outro trabalho interessante envolvendo complexos de ferro e manganês de derivados catiónicos das estruturas isoméricas 2- e 4-tetraalquilpiridínio foi reportado por Fridovich *et al.* [37] em um estudo por ESI-MS. Os resultados obtidos por Fridovich *et al.* foram similares àquele apresentado na Figura 2.15-C para o derivado **7a**, apresentando iões moleculares de cargas múltiplas.

A explicação encontrada para as sucessivas perdas de grupos alquilo (no presente estudo, a perda de grupos metilo) pode ser justificada pela combinação de efeitos indutivos e de ressonância que deslocalizam as cargas positivas dos substituintes da posição *meso* sobre o anel porfirínico. Esta característica é mais evidente quando a carga se encontra em posição *orto* em relação ao plano da porfirina, tal como foi observado para o complexo de manganês da tetra-2-metilpiridínio porfirina [37].

2.2.3 Síntese de outros derivados metaloporfirínicos utilizados em catálise



Esquema 2.4. Derivados porfirínicos e os respectivos complexos metálicos das estruturas neutras e catiónicas.

A síntese dos derivados apresentados no Esquema 2.4 foi efetuada seguindo o mesmo procedimento descrito para os derivados imidazólicos. A preparação dos derivados porfirínicos (9), (11) e (12) foi realizada sob irradiação de micro-ondas (Tabela 2.2). Igualmente, a preparação dos complexos de manganês dos derivados (10), (13) e (14) foi conduzida de acordo com o procedimento anteriormente descrito para os compostos (3),

(7) e (8). Finalmente, os derivados catiónicos (**13a**) e (**14a**) foram preparados seguindo o mesmo procedimento utilizado na preparação dos derivados (**3a**), (**4a**), (**7a**) e (**8a**).

A análise por espectrometria de massa dos compostos (**11**) e (**12**), bem como dos complexos de manganês (**13**), (**13a**), (**14**) e (**14a**), não apresenta diferenciação já que as estruturas iniciais (**11**) e (**12**) são isómeros, assim como os outros derivados. O perfil de fragmentação dos derivados (**13a**) e (**14a**) também são iguais. O ^1H RMN dos derivados livres (**11**) e (**12**) apresentou-se como uma técnica suficientemente segura para diferenciar estes compostos. Efetuou-se uma reação de alquilação do derivado (**11**) com CH_3I segundo as condições descritas para o derivado (**1a**) e observou-se uma forte polarização devido à presença da carga positiva sobre o nitrogénio. O espectro de ^1H RMN deste novo composto (nomeado de (**11a**), mas não apresentado aqui) apresentou dupletos a 9,00 ppm e 9,49 ppm correspondentes, respectivamente, aos desvios dos prótons H_3 (e H_5) e H_2 (e H_6) do anel piridínio, com constante de acoplamento de 6,53 Hz, além de um singuleto a 4,73 ppm correspondente aos sinais metílicos ($\text{N}^{\oplus}\text{-CH}_3$). A mesma reação foi realizada para o derivado (**12**) e o produto catiónico (nomeado de (**12a**), mas não apresentado aqui) continua a apresentar sinais desdobrados, já que o atropo-isomerismo permanece nesse caso, diferentemente ao que foi observado com o derivado catiónico (**1a**). A espectrofotometria de UV-Vis dos derivados catiónicos (**13a**) e (**14a**) apresenta comprimentos de onda máximos de absorção e coeficientes de extinção molar que os diferenciam com segurança.

De forma a complementar o estudo envolvendo o derivado (**4a**), preparou-se o complexo de ferro da 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina (derivado **16**), cuja síntese do macrociclo precursor (**15**) foi realizada em ácido acético sob irradiação de micro-ondas (Tabela 2.2). A purificação deste derivado seguiu o mesmo procedimento já descrito pelo Grupo de Química Orgânica da Universidade de Aveiro [38]. A preparação do derivado (**16**) foi conduzida em refluxo de tolueno, sob atmosfera inerte, na presença de ligeiro excesso de $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Ao contrário dos outros derivados porfirínicos, a utilização de DMF na preparação do complexo metálico é comprometida devido a uma reação indesejada de substituição nucleofílica entre o *para*-fluor dos substituintes *meso*-porfirínicos e o produto de decomposição da DMF [39], gerando o produto *meso*-tetraquis(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(dimetilamino)fenil)porfirina.

As caracterizações para os derivados sintetizados serão apresentadas na próxima secção.

2.3 Secção experimental

2.3.1 Materiais e Instrumentação

A síntese dos compostos descritos neste Capítulo foi levada a cabo a partir de reagentes comerciais de elevado grau de pureza. Os reagentes foram usados tal como recebidos com exceção do pirrol, que fora destilado antes de ser utilizado, e do 2-fenil-1,2,3-triazol-4-carboxaldeído, que foi gentilmente cedido pelo Professor Doutor Sérgio Pinheiro, da Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, Brasil. Os solventes empregados nas etapas de cristalização dos compostos foram de grau P.A. ou superior.

O aparelho de micro-ondas empregado na síntese foi um Milestone MycroSinth, operando a uma frequência fixa de 2450 MHz em sistema multimodo (permitindo utilizar até 12 frascos reacionais simultaneamente). O aparelho possui 2 dispositivos para aferir a temperatura. O primeiro é introduzido diretamente na mistura reacional, enquanto que o segundo opera através de um sistema de radiação infra-vermelho na cavidade do aparelho. A temperatura máxima de trabalho é 250 °C. O dispositivo que mede a pressão originada na reação fá-lo através de uma sonda específica até ao máximo de 55 bar. A faixa de potência de trabalho varia desde 0 a 1000 W, sendo fracionada a cada 10 W.

Os espectros de ^1H (300,13 MHz), ^{13}C (75 MHz) e ^{19}F (282 MHz) RMN foram registados em um espectrómetro Bruker Avance 300. Os desvios químicos são apresentados em δ (ppm). Para os núcleos de ^1H e ^{13}C , utilizou-se TMS como padrão interno e para o núcleo de ^{19}F o padrão utilizado foi o C_6F_6 .

A análise por espectrometria de massa MALDI TOF foi conduzida num aparelho 4800 MALDI TOF/TOF, Applied Biosystems, na presença e na ausência de matriz (quando utilizada, a matriz foi o ácido α -ciano-4-hidroxicinâmico). A análise por espectrometria de massa de alta resolução (HRMS) foi obtida nas instalações do Laboratório da Universidade de Vigo, Espanha. As análises por ESI-MS foram obtidas nas instalações do Grupo de Espectrometria de Massa da Universidade de Aveiro.

As medidas espectrofotométricas foram realizadas num espectrofotómetro de duplo feixe Shimadzu UV-2501 PC.

2.3.2 Síntese de 5,10,15,20-tetrafenilporfirina

Numa síntese típica da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (H_2 -TPP) seguindo-se as melhores condições obtidas previamente, cada frasco reacional é preenchido com mistura de solventes composta por $CH_3CH_2COOH/C_6H_5NO_2$ (13:7; 20 mL). Na sequência, adicionou-se a cada frasco o pirrol (4×10^{-3} mol; 0,280 mL) e o benzaldeído (4×10^{-3} mol; 0,410 mL). Foram preparados seis frascos da mesma forma e submetidos à irradiação de micro-ondas durante 5 minutos em sistema pressurizado sob uma potência de 650 W. Nesta síntese, a temperatura máxima alcançada foi de 200 °C e a pressão máxima estabelecida previamente foi de 8 bar.

Após o tempo de irradiação, deixou-se a mistura arrefecer à temperatura ambiente, adicionou-se metanol à mistura reacional para auxiliar a precipitação da porfirina e filtrou-se a mistura por funil contendo algodão, recolhendo-se o precipitado e dissolvendo-o em clorofórmio. Por fim, a recristalização da porfirina foi conduzida em metanol/clorofórmio.

A estrutura do material porfirínico foi confirmada através de métodos espectroscópicos como 1H RMN e UV-Vis. Os desvios químicos obtidos estão descritos a seguir: 1H RMN (300,13 MHz; $CDCl_3$; TMS como padrão interno): δ_H , ppm -2.78 (2H, *s*, pirrol NH), 7.71-7.78 (12H, *m*, Hm-, Hp-Ph), 8.18-8.23 (8H, *m*, Ho-Ph), 8.84 (8H, *s*, pirrol- β H); UV-vis ($CHCl_3$): λ , nm (log ϵ) 418 (5.65), 515 (4.25), 550 (3.87), 589 (3.74), 646 nm (3.58). Estes valores obtidos estão em perfeita concordância com aqueles descritos na literatura [15, 16].

Este procedimento foi aplicado à síntese de outros derivados tetraaril-porfirínicos e outros derivados contendo anel de 6 ligações nas posições *meso*, como é o caso da 5,10,15,20-tetraquis(4-piridil)porfirina (H_2 -4TPyP) e o isómero 5,10,15,20-tetraquis(2-piridil)porfirina (H_2 -2TPyP). A Tabela 2.2 apresenta cada derivado sintetizado e o rendimento químico obtido em cada caso. Para alguns derivados empregou-se ácido acético ou ácido propiônico

puro, ou ainda a mistura ácido acético/nitrobenzeno na mesma proporção acima descrita. Derivados contendo anel de 5 ligações (Tabela 2.2) na posição *meso* também foram obtidos pelo método que emprega a irradiação de micro-ondas. Para estes derivados, foram considerados aldeídos azólicos, especificamente o 2-fenil-1,2,3-triazol-4-carboxaldeído e o 1-metilimidazol-2-carboxaldeído. No caso dos derivados imidazólicos, a metodologia empregada para todos os compostos, simétricos e assimétricos, será abordada a seguir.

O estudo que segue teve como objetivo preparar um derivado imidazolilporfirínico através de procedimentos já estabelecidos, embora usando irradiação de micro-ondas. A forma complexada com zinco foi igualmente utilizada para entender a reatividade e os complexos de ferro e manganês foram empregados como catalisadores em reações de oxidação. Executou-se ainda uma *N*-alquilação com iodeto de metilo de forma a tornar estes compostos hidrossolúveis.

Os resultados obtidos nos ensaios de catálise com o complexo metálico de manganês conduziu-nos a preparar estruturas assimétricas com o propósito de entender o efeito causado pelo substituinte imidazólico sobre a eficiência catalítica observada. Além disso, alguns ensaios foram realizados com derivados porfirínicos já estudados e relatados na literatura e que terão as sínteses descritas nesta secção.

2.3.3 Procedimento Sintético: Síntese de porfirinas simétricas do tipo A₄

2.3.3.1 Síntese da 5,10,15,20-tetraquis(1-metilimidazol-2-il)porfirina H₂-TMImP – Composto (1)

Seguindo-se as condições descritas para a síntese da H₂-TPP, foram preparados 6 frascos reacionais para se proceder à síntese. Cada frasco continha a mistura de pirrol (4×10^{-3} mol; 0,280 mL) e de 1-metilimidazol-2-carboxaldeído (4×10^{-3} mol; 0,45 g) dissolvidos em 20 mL de ácido propiônico. Tal como descrito previamente, os frascos foram irradiados durante 5 minutos a 650 W. Após a mistura arrefecer à temperatura ambiente, evaporou-se o ácido em evaporador rotativo e submeteu-se o resíduo a cromatografia em coluna

preparativa de alumina (atividade III), empregando-se o clorofórmio como eluente. A fração castanho-avermelhada contendo a mistura atropo-isomérica da porfirina desejada e algumas impurezas foi recolhida e o solvente foi destilado à pressão reduzida. Submeteu-se esta fração a uma nova separação cromatográfica em coluna de alumina, fazendo-se eluir com o sistema de solventes clorofórmio/metanol (98:2). Recolheu-se a fração castanho-avermelhada contendo a mistura de 4 atropo-isômeros. A cristalização deste derivado foi realizada em clorofórmio/hexano. A caracterização foi realizada por ^1H RMN e por espectrometria de massa (MALDI TOF/TOF e HRMS) e os valores obtidos foram comparados com aqueles disponíveis na literatura. O rendimento isolado deste derivado porfirínico foi de 13%.

H₂-TMImP - 5,10,15,20-tetraquis(1-metilimidazol-2-il)porfirina

^1H RMN (300 MHz; CDCl_3 ; TMS como padrão interno): δ_{H} , ppm -2.95 a -2.85 (2H, s, pirrol NH), 3.37 a 3.55 (12H, s, N-CH₃), 7.49-7.51 (4H, m, imidazol-H⁴), 7.68-7.70 (4H, m, imidazol-H⁵), 8.86-8.95 (8H, s. largo, pirrol). O espectro de massa obtido para este composto revelou o íon-molecular 631,3 Da ($[\text{M}+\text{H}]^+$), coerente com a estrutura desejada ($\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{N}_{12}+\text{H} = 631.27$ Da). De forma a corroborar com este resultado, o valor do pico obtido na espectrometria de massa de alta resolução (HRMS) foi de 631,28060 Da, em perfeita concordância com a fórmula supramencionada.

2.3.3.2 Síntese da 5,10,15,20-tetraquis(1-metilimidazol-2-il)porfirinato zinco(II) - Zn(TMImP) – Composto (2)

A metalação do derivado com zinco(II) foi conduzida empregando-se um procedimento convencional, tal como segue. Pesou-se 50 mg de H₂-TMImP ($79,3 \times 10^{-6}$ mol) e dissolveu-a em 5 mL de CHCl_3 num balão de fundo redondo. Num copo de Bécker, dissolveu-se 45,4 mg de $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$ ($2,47 \times 10^{-4}$ mol, ~ 3 equivalentes molares) em metanol. Verteu-se a solução metanólica sobre a solução contendo a porfirina. A reação foi deixada a 50 °C por cerca de 30 minutos. O acompanhamento da reação foi feito por cromatografia em camada fina (TLC) e por espectrofotometria de UV-Vis. Após este tempo, o solvente foi evaporado e o resíduo foi retomado em clorofórmio e lavado com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (ou potássio) para neutralizar o ácido

formado. A fase orgânica foi recolhida passando-a por um funil contendo sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente em evaporador rotativo e submeteu-se o resíduo a cristalização em clorofórmio/hexano (9:1). O rendimento desta reação foi quantitativo.

A caracterização deste material não foi bem sucedida por ^1H RMN devido a uma forte agregação intermolecular. Tentativas de obtenção de um espectro através da adição de um sistema $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OH}$ ou até mesmo pela adição de TFA não tiveram êxito.

A análise deste derivado só foi possível através da espectrometria de massa (MALDI TOF/TOF), onde se observou um pico a 695,2 Da e outro a 1389,3 Da correspondendo, respectivamente, ao ião molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ e ao dímero. O espectro obtido apresentou o perfil isotópico típico de compostos contendo zinco. Este resultado está de acordo com a massa molecular média esperada para esta metaloporfirina ($\text{ZnC}_{36}\text{H}_{28}\text{N}_{12}+\text{H} = 695,1 \text{ g.mol}^{-1}$).

2.3.3.3 Síntese da *cloro*[5,10,15,20-tetraquis(1-metilimidazol-2-il)porfirinatomanganês(III)] - $\text{Mn}(\text{TMImP})\text{Cl}$ – Composto (3)

Num balão de fundo redondo contendo 5 mL de DMF, adicionou-se 104.5 mg de $\text{H}_2\text{-TMImP}$ ($1,66 \times 10^{-4}$ mol) e 0,5 mL de piridina. Ao ser atingida a situação de refluxo ($\sim 153^\circ\text{C}$), adicionou-se $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,5170 g; ~ 15 equivalentes molares) e deixou-se a reação decorrer sob atmosfera de nitrogénio e fora do alcance da luz. A evolução da metalação foi monitorada por cromatografia de camada fina (TLC) e por espectrofotometria de UV-Vis, sendo esta a técnica mais evidente de ocorrência da reação, já que há um forte deslocamento batocrómico da banda Soret (banda B) que varia de ~ 420 nm para ~ 475 nm. Terminada a reação, evaporou-se o solvente em evaporador rotativo até à secura. Quando este procedimento não foi possível, adicionou-se éter etílico à mistura para promover a precipitação do material. Dada a elevada solubilidade deste derivado em água, não foi possível proceder à lavagem convencional que emprega a extração líquido-líquido com clorofórmio/água. Assim, dissolveu-se o resíduo em cerca de 500 mL de água destilada e procedeu-se à cromatografia em coluna de fase reversa de sílica (tC₁₈-Waters Sep-Pak Vac 35cc, 10g) utilizando água destilada como eluente. Desta forma, o composto desejado ficou retido no topo da coluna enquanto que o excesso de sal inorgânico foi

eluido com a água. Para recuperar o material retido, lavou-se a coluna com metanol (grau P.A.). O solvente foi evaporado à secura e recristalizado em CHCl_3 /hexano (9:1). O rendimento desta reação foi quantitativo. A caracterização deste composto foi realizada por espectrometria de massa (MALDI TOF/TOF e HRMS ESI) e UV-Vis.

Mn(TMImP)Cl - *cloro*[5,10,15,20-tetraquis(1-metilimidazol-2-il)porfirinatomanganês(III)]

MALDI TOF/TOF: 683,2 Da; HRMS (ESI): 683,19349 Da. Ambos os resultados estão em acordo com a estrutura desejada $[\text{MnC}_{36}\text{H}_{28}\text{N}_{12}]^+$ (683,19404 Da). Da mesma forma que o observado para o derivado Zn(TMImP), houve a formação de um dímero, cujo sinal foi detectado a 1366,6 Da.

UV-Vis (CH_3CN)- λ , nm (log ϵ): 364 (4,46), 473 (4,50), 579 (3,88).

2.3.3.4 Síntese da *cloro*[5,10,15,20-tetraquis(1-metilimidazol-2-il)porfirinatoferro(III)] - Fe(TMImP)Cl – Composto (4)

A síntese deste material foi obtida através do mesmo procedimento adotado para a síntese do análogo de manganês; no entanto, o procedimento indicado a seguir foi o que melhor se adaptou considerando-se a etapa de purificação.

Num balão de fundo redondo, dissolveu-se 24,8 mg de $\text{H}_2\text{-TMImP}$ ($39,3 \times 10^{-6}$ mol) em 5 mL de uma mistura de solventes composta por $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1 v/v). A temperatura foi mantida a 82 °C e, quando atingida, adicionou-se o sal $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (98,5 mg; 12 equivalentes molares). A evolução da metalação foi monitorada por cromatografia de camada fina (TLC) e por espectrofotometria de UV-Vis. Ao contrário do que acontece com o derivado de manganês, neste caso não há deslocamento espectral da banda B (banda Soret), mas somente a contração das 4 bandas Q para a formação de 2 bandas. A finalização da reação deu-se após 6 horas, deixando-a sob forte agitação por mais 18 horas. Após este tempo, evaporou-se o solvente em evaporador rotativo e procedeu-se à lavagem do material tomando o devido cuidado de empregar uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) na primeira lavagem. Numa segunda lavagem, empregou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Após estas duas lavagens, recolheu-se

a fase orgânica passando-a através de um funil contendo sulfato de sódio anidro. A cristalização deste material foi conduzida em metanol/éter etílico (9:1). O rendimento foi quantitativo.

Fe(TMImP)Cl - *cloro*[5,10,15,20-tetraquis(1-metilimidazol-2-il)porfirinatoferro(III)]

A caracterização deste material foi realizada por espectrometria de massa (MALDI TOF/TOF) onde se observou um pico a 684,2 Da, sendo assinalado como o pico do ião molecular (M^+), e um outro pico correspondente a espécie dimérica (1368,3 Da). O valor do pico molecular está em ótima concordância com a fórmula $[FeC_{36}H_{28}N_{12}]^+$ (684,19 Da). Os resultados da análise por espectrofotometria de UV-Vis são: UV-Vis ($CHCl_3$): λ , nm (log ϵ): 415 (4,89), 575 (4,05). UV-Vis (CH_3OH): λ , nm (log ϵ): 409 (4,42), 578 (3,44).

2.3.3.5 Alquilação dos derivados imidazólicos porfirínicos

A *N*-alquilação dos derivados porfirínicos imidazólicos (Esquema 2.2) foi obtida através de uma reação envolvendo iodeto de metilo como agente alquilante. A vantagem em empregar a metilação deve-se ao fato de tornar o material orgânico solúvel em água (tornando-o tetracatiônico) e também por tornar a molécula totalmente simétrica, evitando a separação de atropo-isômeros (Figura 2.17).

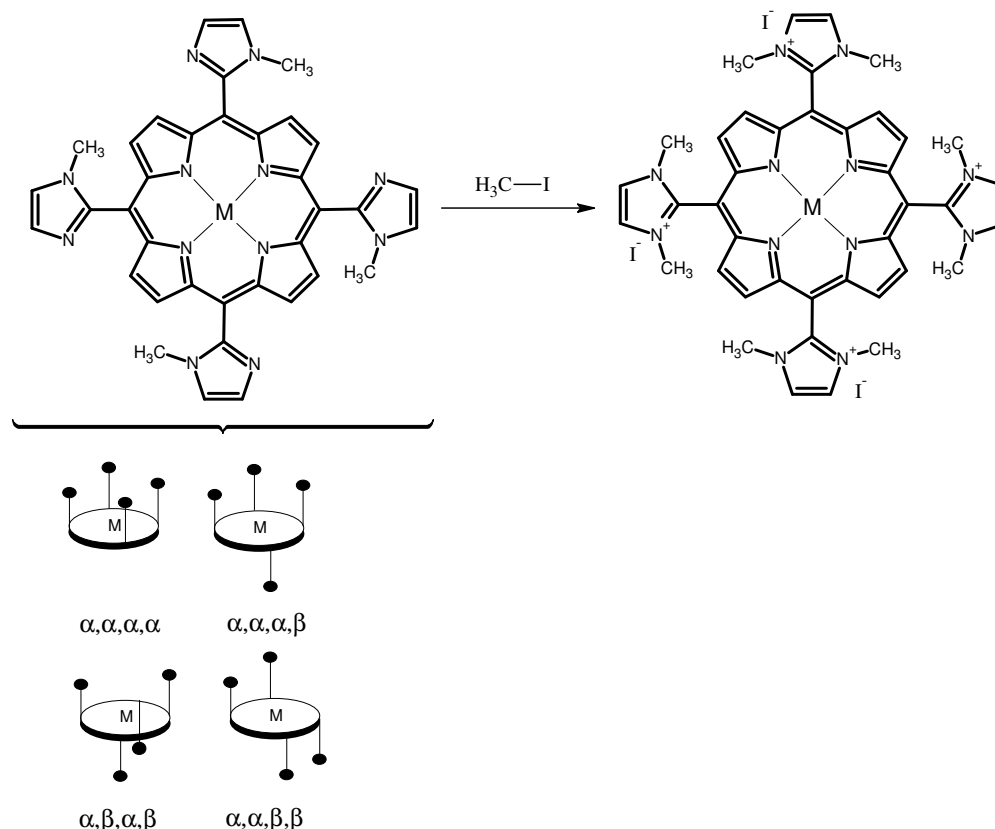


Figura 2.17. Reação de *N*-alquilação para a formação de uma estrutura simétrica nos derivados porfirínicos imidazólicos.

O método correntemente empregado em nosso laboratório para a preparação de porfirinas catiónicas encontra-se descrito na literatura [40]. Devido à toxicidade do material, a montagem da aparelhagem necessária para conduzir a reação, seguindo as regras de segurança em vigor, torna o método dispendioso, já que a reação se processa a 40 °C durante aproximadamente 16 horas (*overnight*). No intuito de poupar tempo de reação e tornar a execução da síntese mais rápida, as alquilações nos derivados porfirínicos imidazólicos foram conduzidas sob irradiação de micro-ondas em sistema pressurizado, cujo procedimento será descrito a seguir. Em qualquer um dos casos, o agente alquilante (CH_3I) é utilizado em enorme excesso em relação ao derivado porfirínico. Ao fim da reação, o iodeto de metilo excedente é neutralizado através da adição de trietilamina à fração contendo o excesso deste reagente. O procedimento seguido encontra-se descrito no Manual de Segurança segundo as normas em vigor no Departamento de Química da Universidade de Aveiro [41].

Num frasco de vidro (capacidade máxima de 10 mL), próprio para micro-ondas, dissolveu-se 25 mg do derivado porfirínico desejado em 5 mL de DMF (seco). Com uma seringa, adicionou-se 3 mL de iodeto de metilo. O frasco foi fechado com o dispositivo próprio para micro-ondas, acoplado a sonda de temperatura na abertura superior da tampa. Irradiou-se a solução por 2 sequências de 30 minutos. O programa utilizado empregava 700 W como potência inicial (durante 1 min) e um controle de temperatura máxima de 50 °C. Após 1 hora, adicionou-se éter etílico à reação para precipitar o material. Filtrou-se por funil contendo algodão, recuperando o precipitado com metanol ou com uma mistura de metanol/água.

No caso dos derivados catiónicos (**1a**), (**2a**) e (**3a**), utilizou-se metanol para recuperar o precipitado do algodão, enquanto que para o derivado (**4a**), empregou-se uma mistura de acetona/metanol. A cristalização dos derivados (**1a**) e (**3a**) foi conduzida em metanol/clorofórmio. No caso do derivado (**2a**), a cristalização foi conduzida em metanol/éter etílico e, para o derivado (**4a**), a cristalização foi realizada em acetona/éter etílico. Os rendimentos obtidos em cada caso estão apresentados no Esquema 2.2.

A caracterização de cada derivado é tal como segue:

Derivado (**1a**): ^1H RMN (300 MHz; DMSO- d_6 ; TMS como padrão interno): δ_{H} / ppm: -3,25 (2H, s, pirrol NH), 3,75 (12H, s, N-CH₃), 8,55 (8H, s, imidazol H⁴ e H⁵), 9,42 (8H, s, β -pirrólicos). Análise por espectrometria de massa (MALDI TOF) apresentou picos a 690,36 Da e 645,26 Da quando a análise foi conduzida na presença e na ausência de matriz, respectivamente, tal como apresentado na Figura 2.12. A análise espectrofotométrica de UV-Vis em H₂O é descrita como segue: λ , nm (log ϵ): 407 (5,22), 507 (4,17), 541 (3,73), 579 (3,79), 630 (3,78).

Derivado (**2a**): ^1H RMN (300 MHz; DMSO- d_6 ; TMS como padrão interno): δ_{H} / ppm: 3,71 (12H, s, N-CH₃), 8,53 (8H, s, imidazol H⁴ e H⁵), 9,25 (8H, s, β -pirrólicos). A análise por espectrometria de massa (MALDI TOF) apresentou um pico intenso a 702,2 Da, sendo assinalado como o pico $[\text{M}-3\text{CH}_3]^+$, conforme apresentado na Figura 2.12. A análise espectrofotométrica de UV-Vis em H₂O é tal como segue, λ , nm (log ϵ): 417 (5,43), 550 (4,23), 586 (4,03).

Derivado (**3a**): A análise por espectrometria de massa (MALDI TOF) exibiu o mesmo comportamento que o observado para o composto (**2a**). O pico registado foi de 698,13 Da, sendo assinalado como a espécie $[M-3CH_3]^+$. Este pico é oriundo de sucessivas perdas de grupos metilo, tal como ilustrou a Figura 2.13-A e B. O resultado obtido pela análise HRMS (ESI/MS) confirma a existência de sucessivas fragmentações a partir de um sistema coordenado do tipo $[M-2CH_3+I]^+$, sendo registado a 840,14491 Da, coincidente com a fórmula esperada $[MnC_{38}H_{34}N_{12}+I]^+$. A partir desta espécie, a perda de um grupo metilo dá origem ao sinal em 825,12143 Da que, por sua vez, sofre a dissociação com o anião iodeto resultando numa espécie do tipo $[M-3CH_3]^+$ cujo sinal foi registado a 698,21697 Da. A análise espectrofotométrica de UV-Vis em H₂O é tal como segue, λ , nm (log ϵ): 350 (4,57), 446 (4,97), 553 (3,94), 586 (3,79).

Derivado (**4a**): Este derivado exibiu um comportamento similar àquele observado com o derivado (**3a**). O resultado obtido por espectrometria de massa (MALDI TOF) está apresentado na Figura 2.13-B. O pico registado a 699,1 Da é assinalado como sendo a espécie gerada a partir de sucessivas fragmentações dos grupos metilo, tal como ocorre para os complexos metálicos (**2a**) e (**3a**). O resultado obtido está em plena concordância com o calculado para a fórmula $FeC_{37}H_{31}N_{12}$ (Figura 2.13-B, interno). O resultado obtido por HRMS apresenta um pico a 841,14180 Da que está de acordo com a existência da espécie $[M-2CH_3+I]^+$, cuja massa calculada é 841,140695 Da. Este tipo de associação é similar àquela observada para o derivado (**3a**). Apesar do comportamento similar observado entre os derivados (**3a**) e (**4a**), o complexo de ferro (**4a**) dissocia-se do ião iodeto para gerar a espécie $[M-2CH_3]^+$, cujo pico é registado a 714,23781 Da com baixa intensidade. A análise espectrofotométrica de UV-Vis em H₂O é tal como segue, λ , nm (log ϵ): 394 (4,33), 574 (3,50), sendo a última banda mal resolvida espectroscopicamente.

2.3.4 Procedimento Sintético: Síntese de porfirinas assimétricas do tipo A₃B

2.3.4.1 Síntese da 5-(2,6-diclorofenil),10,15,20-tris(1-metilimidazol-2-il)porfirina – H₂-1DCP3MImP – Composto (5)

Num balão de fundo redondo de 500 mL contendo 3 tubuladuras, adicionou-se 1-metilimidazol-2-carboxaldeído (2,4356 g; $21,675 \times 10^{-3}$ mol; 3 equiv.) e 2,6-diclorobenzaldeído (1,5919 g; $7,276 \times 10^{-3}$ mol; 1 equiv.) a uma mistura de solventes composta por ácido acético (150 mL) e nitrobenzeno (75 mL). Quando a temperatura da reação atingiu os 120 °C, adicionou-se 2 mL de pirrol ($28,8 \times 10^{-3}$ mol; 4 equiv.), gota a gota, durante 15 minutos. Após este tempo, a reação foi deixada a 120 °C por 1 hora fora do alcance da luz. Terminada a reação, iniciou-se a destilação dos solventes à pressão reduzida até à secura. Dada a dificuldade em destilar o nitrobenzeno, adicionou-se hexano ao material de forma a retirar o nitrobenzeno residual e impurezas pouco solúveis. Numa primeira avaliação do material por cromatografia em camada fina (TLC em alumina com clorofórmio/metanol – 95:5 como eluente), foi observado que a fração menos polar continha uma pequena quantidade da porfirina H₂-TDCPP. Assim, submeteu-se este material a cromatografia em alumina empregando o mesmo eluente utilizado em TLC. Obtiveram-se 5 frações, a primeira contendo H₂-TDCPP e impurezas, sendo a última, desprezada. As 3 frações posteriores continham muito material porfirínico (por UV-Vis) sempre acompanhadas de muitas impurezas. A última fração já não continha material de interesse (visto por UV-Vis) e fora desprezada. Após estas frações, não se obteve material contendo porfirina (eluição monitorada por TLC e UV-Vis). Juntaram-se as frações contendo o material de interesse e uma nova coluna cromatográfica de sílica “flash” foi devidamente empacotada. Subsequentemente, este material foi submetido a uma nova separação, utilizando a mistura clorofórmio/metanol (98:2) como eluente. Desta coluna, obtiveram-se 6 frações, das quais a primeira fração continha pouco material porfirínico (averiguado através de UV-Vis); a segunda e a terceira frações continham porfirina, sendo a terceira fração muito mais limpa já que foi possível observar as bandas Q com boa definição espectral; a quarta e a quinta frações também apresentaram elevado teor de porfirina, sendo que a quarta fração apresentou uma banda espectral alargada à direita da banda Soret; a última fração (sexta fração) apresentava traços de material porfirínico.

Desprezou-se a primeira fração e agruparam-se as demais. Uma rápida averiguação por cromatografia em camada fina apresentou uma ligeira mancha acastanhada seguida por outras três manchas mais intensas. Dada a dificuldade em proceder à separação por coluna cromatográfica, esta amostra foi submetida à cromatografia em placa preparativa de sílica, utilizando a mistura $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (85:15) como eluente. Após ter atingida a separação, recolheram-se as frações separadamente. As 3 manchas contendo um R_f próximo foram agrupadas juntamente, enquanto que a mancha ligeiramente acastanhada foi reservada e enviada à análise por espectrometria de massa.

Relativamente à fração contendo as 3 manchas, evaporou-se o solvente, redissolveu-se no mínimo de clorofórmio e adicionou-se acetona para promover a precipitação. Filtrou-se o material e o precipitado apresentou 3 manchas, sendo a mistura atropo-isomérica da porfirina desejada $\text{H}_2\text{-1DCP3MImP}$ (derivado (**5**)). A formação de atropo-isómeros justifica o fato de ter sido observado material porfirínico em várias frações oriundas da coluna de sílica flash. O rendimento obtido para este derivado foi de 4,11% (205,6 mg). Após secagem do material sob vácuo, o espectro de ^1H RMN é conforme descrição abaixo.

^1H RMN (CDCl_3 , TMS como padrão interno), δ/ppm : -2,83 e -2,78 (2H, 2s, *N-H*), 3,37 a 3,56 (9H, m, *N-CH}_3*), 7,49 (3H, d $J=3.88$ Hz, imidazol- H^4), 7,68 (3H, d $J=4.95$, imidazol- H^5), 7,73-7,86 (3H, *fenilo-H*), 8,70-8,76 e 8,84-8,89 (8H, m, *pirrol-}\beta\text{H}*). ^{13}C RMN (CDCl_3 , TMS como padrão interno) δ/ppm : 34,8, 34,9 (*N-CH}_3*), 106,9, 107,1 e 107,2 (*meso*), 116,3, 122,4, 122,5, 122,6, 127,976, 128,119, 128,140, 128,189, 128,213, 128,285, 128,336, 128,411, 128,468, 131,234, 131,374, 138,483, 138,630, 138,798, 147,575 (Imidazol- C_2), 147,614 (Imidazol- C_2).

A análise por espectrometria de massa (MALDI TOF/TOF) forneceu o pico de 697,2 Da como pico principal, em excelente concordância com a fórmula molecular calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{28}\text{N}_{10}\text{Cl}_2$ (694,187546 Da). A análise por espectrometria de massa de alta resolução (HRMS) apresentou o pico 695,19482 Da assinalado como sendo o $[\text{M}+\text{H}]^{+\bullet}$, em concordância com a composição elementar apresentada anteriormente. É de mencionar que em ambas as análises por espectrometria de massa, foi observado o perfil isotópico devido à presença de cloro na amostra.

2.3.4.2 Síntese da 5,10,15-tris(2,6-diclorofenil)-20-(1-metilimidazol-2-il)porfirina – H2-3DCP1MImP – Composto (6)

Num balão de fundo redondo de 500 mL contendo 3 tubuladuras, adicionou-se 1-metilimidazol-2-carboxaldeído (0,8422 g; $7,495 \times 10^{-3}$ mol; 1 equiv.) e 2,6-diclorobenzaldeído (4,7432 g; $21,680 \times 10^{-3}$ mol; 3 equiv.) a uma mistura de solventes composta por ácido acético (150 mL) e nitrobenzeno (75 mL). Quando a temperatura da reação atingiu os 120 °C, adicionou-se 2 mL de pirrol ($28,8 \times 10^{-3}$ mol; 4 equiv.), gota a gota, durante 15 minutos. Após este tempo, a reação foi deixada a 120 °C por 1 hora fora do alcance da luz. Terminada a reação, iniciou-se a destilação dos solventes à pressão reduzida até à secura.

O resíduo foi submetido a cromatografia em coluna de alumina para separar inicialmente as frações contendo porfirina das dos produtos poliméricos polares (que ficaram retidos no topo da coluna). Empregou-se inicialmente clorofórmio como eluente, obtendo-se, assim, a porfirina 5,10,15,20-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina (tipo A₄). Aumentou-se a polaridade do eluente adicionando metanol, até um teor máximo de 5%. As frações recolhidas foram monitoradas por cromatografia em camada fina (TLC) e por espectrofotometria UV-Vis. A eluição foi interrompida quando o espectro eletrónico do eluído não apresentou mais a banda Soret (banda B) característica da porfirina. Evaporou-se o solvente das frações e submeteu-se este material a uma nova cromatografia em coluna de sílica “flash”, empacotada devidamente. Iniciou-se a eluição com a mistura clorofórmio/metanol (99:1) aumentando o teor de metanol para 2%. Desta coluna, recolheram-se 5 frações, sendo a última fração rica no material desejado. Frações posteriores foram recolhidas por eluição com clorofórmio/metanol (90:10), mas já não continham o material de interesse (acompanhado por UV-Vis). A quinta fração foi submetida à cristalização em clorofórmio/hexano para separar algumas impurezas menos solúveis (compostos amarelados). Filtrou-se este material e o precipitado foi recuperado com clorofórmio/metanol (85:15). Na sequência, procedeu-se a uma nova cromatografia em coluna de sílica, fazendo o resíduo eluir com a mistura clorofórmio/metanol (98:2). A primeira fração foi desprezada por não conter porfirina. A segunda e terceira frações estavam ricas em material porfirínico. Recolheu-se estas frações e submeteu-as à recristalização com éter etílico. Desta recristalização, obteve-se um pó fino castanho-

avermelhado que foi secado e obtido com um rendimento de 2,1% (121,6 mg) correspondendo a porfirina do tipo A₃B. Devido ao fato de conter apenas 1 substituinte metilimidazol, este derivado não fornece misturas de atropo-isômeros, além de possuir uma polaridade ligeiramente superior à da porfirina H₂-TDCPP (tipo A₄).

O espectro de ¹H RMN desta amostra continha muitos sinais de solvente. Assim, redissolveu-se este material e submeteu-se a uma nova recristalização em clorofórmio/éter de petróleo (1:9). Após seco sob alto vácuo, os sinais de ¹H RMN ficaram mais definidos, tal como segue.

¹H RMN (CDCl₃, TMS como padrão interno), δ/ppm: -2,63 (2H, s, N-H), 3,46 (3H, s, N-CH₃), 7,48 (1H, s. largo, imidazol-H⁴), 7,61 (1H, s. largo, imidazol-H⁵), 7,67-7,79 (9H, m, fenilo-H), 8,69-8,78 (8H, m, pirrol-βH). ¹³C RMN (CDCl₃, TMS como padrão interno), δ/ppm: 34,6 (N-CH₃), 114,4, 114,7, 115,1, 121,8 (Imidazol-C₅), 122,8, 127,6-127,9, 130,1, 130,5, 138,3-138,9. A análise por espectrometria de massa (MALDI TOF/TOF) para a fórmula calculada C₄₂H₂₅N₆Cl₆ (822.0 Da) apresentou o valor de 827,1 Da como pico principal, apresentando o perfil isotópico do cloro e sendo assinalado como o pico ião-molecular. A análise por espectrometria de massa de alta resolução (HRMS) apresentou um intenso pico a 823,02664 Da, assinalado como sendo o pico correspondente à espécie [M+H]⁺.

2.3.4.3 Síntese do derivado metaloporfirínico assimétrico Mn(1DCP3MImP)Cl – Composto (7)

O procedimento de metalação deste derivado seguiu as mesmas condições descritas para os outros derivados já apresentados. Em 10 mL de DMF, adicionou-se piridina (0,6 mL) e a porfirina H₂-1DCP3MImP (101,2 mg; 145,49x10⁻⁶ mol) sob atmosfera inerte (N₂). Quando a temperatura da reação atingiu o refluxo (~150 °C), o sal MnCl₂·4H₂O (0,3026 g; >10 equiv.) foi adicionado e a evolução da reação foi monitorada por TLC e por espectrometria UV-Vis. Após completada a reação, o solvente foi removido em evaporador rotativo e o material residual foi dissolvido em água destilada (~100 mL). Esta solução foi, então, submetida à cromatografia em fase reversa (tC18-Waters Sep-Pak Vac 35cc, 10g). O material foi lavado com água destilada várias vezes para remover o excesso de sal

inorgânico que não reagiu. A porfirina foi recuperada com metanol e, após evaporar o solvente, este material foi submetido a cristalização em álcool etílico/éter de petróleo (1:9), com rendimento de 98,4% (112,3 mg) de $\text{Mn}(\text{1DCP3MImP})\text{Cl}$.

Este complexo foi caracterizado por espectrometria de massa (MALDI TOF/TOF e HRMS) e por espectrofotometria de UV-Vis.

O resultado obtido por MALDI TOF/TOF forneceu um pico a 747,03 Da, coincidente com a fórmula molecular esperada para $\text{MnC}_{38}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_{10}$ (747,109945 Da). O resultado obtido em HRMS foi de 747,10940 Da, correspondendo à composição elementar apresentada e assinalado como sendo o pico $[\text{M}]^+$. Um pico a 1497,2 Da foi observado em MALDI TOF/TOF e foi assinalado como uma espécie dimérica. A análise por espectrofotometria de UV-Vis em $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ é descrita como: λ , nm (log ϵ): 370 (4,65), 394 (4,59), 462 (5,06), 559 (4,09), 774 (3,26).

2.3.4.4 Síntese do derivado metaloporfirínico assimétrico $\text{Mn}(\text{3DCP1MImP})\text{Cl}$ – Composto (8)

A metalação do composto $\text{H}_2\text{-3DCP1MImP}$ (93,2 mg; $112,915 \times 10^{-6}$ mol) com $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,2342 g; ~10 equiv.) foi realizada de acordo com o procedimento descrito anteriormente para o derivado $\text{Mn}(\text{TMImP})\text{Cl}$. A evolução da reação foi acompanhada por TLC (clorofórmio como eluente) e por espectrometria UV-Vis (clorofórmio/metanol – 85:15). Após observar a complexação de toda a porfirina livre, evaporou-se o solvente em evaporador rotativo e, em seguida, a reação foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl. Uma lavagem posterior foi realizada com água destilada recolhendo a fase orgânica por sulfato de sódio anidro. A cristalização deste material foi realizada em metanol/éter etílico (1:10). Esta reação foi quantitativa, obtendo-se a massa de 103,2 mg, referente ao material desejado $\text{Mn}(\text{3DCP1MImP})\text{Cl}$.

A caracterização deste composto foi realizada por espectrometria de massa (MALDI TOF/TOF e HRMS) e espectrofotometria de UV-Vis.

A análise por MALDI TOF/TOF forneceu um pico a 878,9 Da, em excelente concordância com a fórmula molecular calculada para $\text{MnC}_{42}\text{H}_{22}\text{Cl}_6\text{N}_6$ (874,94176 Da). O resultado

obtido por HRMS foi de 874,94121 Da, confirmando a composição elementar calculada. Este pico foi assinalado como sendo o $[M]^+$. Pela análise de MALDI TOF/TOF, um pico a 1755,8 Da foi observado e assinalado como sendo um dímero intermolecular.

A análise deste composto por espectrofotometria de UV-Vis apresenta as características típicas de uma metaloporfirina de manganês, tal como segue: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$; λ , nm (log ϵ): 371 (4.41), 395 (4.38), 462 (4.89), 560 (3.86), 775 (3.07).

2.3.4.5 Síntese do derivado metaloporfirínico assimétrico catiónico

$[\text{Mn}(\text{1DCP3DMIImP})\text{Cl}]\text{I}_3$ – Composto (7a)

A alquilação deste composto foi conduzida da mesma forma que a realizada para os outros derivados. Em DMF seco (5 mL), dissolveu-se a metaloporfirina neutra (55,0 mg; $70,1549 \times 10^{-6}$ mol; 1 equiv.) e o iodeto de metilo (4,0 mL; ~450 equiv.) sob irradiação micro-ondas a 700 W de potência, durante 1 h e a uma temperatura máxima de 50 °C. Após este tempo, adicionou-se éter etílico para promover a precipitação do material catiónico. Após ocorrer a precipitação, filtrou-se o material e recuperou-se o material catiónico com metanol, que foi submetido à recristalização em diclorometano. O rendimento foi de 73,88% (62,7 mg) do composto $[\text{Mn}(\text{1DCP3DMIImP})\text{Cl}]\text{I}_3$.

Este composto foi caracterizado por espectrometria de massa (MALDI TOF/TOF e HRMS) e por espectrofotometria de UV-Vis.

A análise por MALDI apresentou um pico a 762,1 Da, correspondendo à perda de 30 Da em relação à massa calculada para $\text{MnC}_{41}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_{10}$ (792,18 Da), indicando que houve a perda de grupos $-\text{CH}_3$. Este tipo de fragmentação já foi reportado na literatura para outros derivados porfirínicos catiónicos [36, 42]. O valor obtido pela análise de espectroscopia de massa de alta resolução (HRMS) forneceu um pico intenso a 919,08125 Da, correspondendo à associação do tipo $[M+I]^+$. Uma análise mais cuidadosa deste derivado foi conduzida pela técnica ESI-MS, onde o espectro obtido está apresentado na Figura 2.15-C. A análise realizada por espectrofotometria de UV-Visível em CH_3CN é descrito como: λ , nm (log ϵ): 405 (4,90), 433 (4,71), 562 (4,07) e 592 (*sh.*, 3,82).

2.3.4.6 Síntese do derivado metaloporfirínico assimétrico catiónico

[Mn(3DCP1DMImP)Cl]I – Composto (8a)

Na tentativa de tornar a reação mais rápida, efetuou-se a síntese deste complexo de manganês com iodeto de metilo em clorofórmio. Assim, como a reação forneceria um derivado monocatiónico, o solvente auxiliaria na precipitação e tornaria a reação mais rápida. No entanto, esta reação foi ineficiente devido a baixa solubilidade da metaloporfirina neutra em clorofórmio. Desta forma, seguiu-se o procedimento normal empregando DMF como solvente.

A metaloporfirina Mn(3DCP1MImP)Cl (54,6 mg; $59,7524 \times 10^{-6}$ mol; 1 equiv.) e o iodeto de metilo (1 mL; > 150 equiv.) foram dissolvidos em DMF seco (5 mL), sob irradiação micro-ondas por 1 hora, a 700W de potência e a uma temperatura máxima de 50 °C. A purificação não foi tão simples como o observado no caso do composto tetracatiónico. Especificamente no caso da alquilação do derivado assimétrico Mn(3DCP1MImP)Cl, a adição de éter etílico não foi suficiente para promover a precipitação do material, sendo necessário adicionar éter de petróleo e deixar a solução em banho de gelo para acelerar o processo de precipitação. Além disso, foram necessárias sucessivas filtrações para obter o produto desejado.

Uma vez obtido o produto desejado, o mesmo foi submetido a recristalização em metanol/éter etílico (1:9), com rendimento de 58,5% (36,9 mg) do derivado [Mn(3DCP1DMImP)Cl]I.

Este composto foi caracterizado por espectrometria de massa (MALDI TOF e HRMS) e por espectroscopia UV-Vis.

A análise por MALDI TOF/TOF forneceu um pico a 891,9 Da, sendo assinalado como sendo o pico $[M]^+$. A análise por HRMS forneceu um pico intenso a 889,96469 Da. Em ambas as análises, os resultados foram concordantes com a fórmula e a composição elementar da estrutura desejada $MnC_{43}H_{25}Cl_6N_6$ (889,964686 Da). O resultado por espectroscopia UV-Vis em CH_3CN é descrito como: λ , nm (log ϵ): 372 (4,61), 472 (4,45), 567 (3,74).

2.3.5 Caracterização de outros derivados metaloporfirínicos utilizados em catálise

Dos derivados porfirínicos sintetizados e apresentados na Tabela 2.2, alguns deles foram utilizados, na forma metalada, como catalisadores em reações de oxidação.

O Tópico 2.2.3 apresentou esquematicamente a rota sintética empregada para a obtenção de cada derivado. Abaixo, segue a caracterização realizada para as formas livres e complexadas destes derivados.

Os derivados **(9)**, **(11)** e **(12)** foram caracterizados por ^1H RMN e espectrometria de massa (MALDI TOF/TOF). Os complexos neutros **(10)**, **(13)** e **(14)** e os complexos catiónicos **(13a)** e **(14a)** foram caracterizados por espectrometria de massa (MALDI TOF/TOF) e espectrofotometria UV-Visível.

A caracterização dos derivados supramencionados é descrita a seguir:

H₂-TDCPP (9): ^1H RMN (300 MHz; CDCl_3 ; TMS como padrão interno): $\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$: -2,54 (2H, s, pirrol NH), 7,67-7,73 (4H, m, $\text{H}_{\text{para-fenil}}$), 7,78-7,81 (8H, m, $\text{H}_{\text{meta-fenil}}$), 8,67 (8H, s, H β -pirrólicos). MALDI (TOF/TOF): $m/z = 890$ Da, correspondendo a espécie $[\text{M}]^+$.

Mn(TDCPP)Cl (10): MALDI (TOF/TOF): $m/z = 938,8$ Da correspondendo a espécie $[\text{M}+\text{H}]^+$ em concordância com a fórmula molecular calculada para o composto. O resultado obtido por HRMS aponta o ião-molecular 938,85712 Da, em excelente concordância com a fórmula esperada $[\text{MnC}_{44}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{Cl}_8]^+$. UV-Vis em CH_3CN : λ , nm (log ϵ): 369 (4,78), 476 (5,13), 579 (4,10), 614 (*sh.*, 3,73).

H₂-4TPyP (11): ^1H RMN (300 MHz; CDCl_3 ; TMS como padrão interno): $\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$: -2,94 (2H, s, pirrol NH), 8,17 (8H, dd, $J = 4,35$ Hz e $J = 1,7$ Hz H_3 e H_5 -piridina), 8,88 (8H, s, β -pirrólicos), 9,07 (8H, dd, $J = 4,35$ Hz e $J = 1,7$ Hz, H_2 e H_6 -piridina).

Mn(4TPyP)Cl (13): MALDI (TOF/TOF): $m/z = 671,1$ Da correspondente a espécie $[\text{M}]^+$ em concordância com a fórmula $[\text{MnC}_{40}\text{H}_{24}\text{N}_8]^+$.

$[\text{Mn}(4\text{-TMPyP})\text{Cl}]\text{I}_4$ (13a): MALDI (TOF/TOF): $m/z = 686,2$ Da correspondente a espécie $[\text{M}-45]^+$, assinalado como sendo o pico molecular correspondente a perda de três grupos metilo. Este tipo de fragmentação foi observado na análise por espectrometria de massa do

derivado (**3a**) e está de acordo com estudos conduzidos e reportados na literatura [36, 37]. UV-Vis em H₂O: λ , nm (log ϵ): 399 (4,57), 462 (5,05), 559 (4,03).

H₂-2TPyP (**12**): ¹H RMN (300 MHz; CDCl₃; TMS como padrão interno): δ_H /ppm: -2,84 (2H, s. largo, pirrol NH), 7,70-7,75 (4H, m, piridina H₅), 8,08-8,13 (4H, m, piridina H₄), 8,21-8,23 (4H, m, piridina H₃), 8,87 (8H, s. largo, β -pirrólicos), 9,14-9,15 (4H, m, piridina H₆). O espectro de RMN deste composto apresenta sinais desdobrados devido à formação de atropo-isômeros.

Mn(2TPyP)Cl (**14**): MALDI (TOF/TOF): m/z = 671,1 Da correspondente a espécie [M]⁺ em concordância com a fórmula [MnC₄₀H₂₄N₈]⁺.

[Mn(2-TMPyP)Cl]I₄ (**14a**): MALDI (TOF/TOF): m/z = 686,2 Da correspondente a espécie [M-45]⁺, assinalado como sendo o pico molecular correspondente a perda de três grupos metilo. Este tipo de fragmentação foi observado na análise por espectrometria de massa do derivado (**3a**) e está de acordo com estudos conduzidos e reportados na literatura [36, 37]. UV-Vis em H₂O: λ , nm (log ϵ): 363 (4,55), 453 (5,02), 556 (3,94).

A caracterização do derivado (**15**) foi realizada por ¹H e ¹⁹F RMN e por espectrometria de massa (MALDI TOF/TOF). A caracterização do derivado (**16**) foi realizada por espectrometria de massa (MALDI TOF/TOF) e por espectrofotometria de UV-Visível.

H₂-TPFPP (**15**): ¹H RMN (300 MHz; CDCl₃, TMS como padrão interno): δ_H /ppm: -2,91 (2H, s, pirrol NH), 8,92 (8H, s, H β -pirrólicos); ¹⁹F RMN (282 MHz; CDCl₃; C₆F₆ como padrão interno): δ_F /ppm: -160,1 ppm (8F, dd, J = 23,3 e 8,7 Hz, F_{orto-fenil}), -174,7 ppm (4F, t, J = 19,4 Hz, F_{para-fenil}), -184,8 ppm (8F, ddd, J = 23,3; 19,4 e 8,7 Hz F_{meta-fenil}). MALDI (TOF/TOF): m/z - 975 Da, correspondente ao ião molecular [M+H]⁺.

Todos os valores espectroscópicos relativos à caracterização dos derivados (**15**) estão em excelente concordância com os valores já reportados anteriormente [38, 43]. A caracterização do derivado (**16**) também está em perfeita concordância com os valores descritos anteriormente [44].

Excepcionalmente, o derivado triazólico apresentado na entrada 7 da Tabela 2.2 é um composto inédito e a caracterização por ¹H e ¹³C RMN e por espectrometria de massa

(MALDI TOF) é descrita a seguir: ^1H RMN (300 MHz; CDCl_3 , TMS como padrão interno): $\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$: -2,73 (2H, s, NH), 7,47-7,52 (4H, m, Fenilo- H_p), 7,62-7,68 (8H, m, Fenilo- H_m), 8,50 (8H, d $J=7,50$ Hz, Fenilo- H_o), 8,67 (4H, s, H^4 -triazol), 9,26 (8H, s, b-pirrólicos). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , TMS como padrão interno), $\delta_{\text{C}}/\text{ppm}$: 108,2, 119,2, 127,9, 129,6, 131,5, 140,4, 149,5. MALDI (TOF/TOF): m/z – 882,2 Da, em concordância com a fórmula esperada $\text{C}_{52}\text{H}_{34}\text{N}_{16}$ (882,3 Da).

2.4 Conclusões

A síntese de porfirinas com rendimentos satisfatórios ainda permanece como uma etapa chave para a sua aplicação. Neste trabalho, foi descrita uma rota sintética utilizando a irradiação de micro-ondas na preparação da tetrafenilporfirina e alguns derivados, incluindo derivados porfirínicos contendo grupos heterocíclicos nas posições *meso*-porfirínicas. Os melhores resultados foram encontrados a partir de uma sistemática otimização de condições, especificamente a composição do solvente, concentração dos reagentes, tempo de reação e potência do aparelho a ser utilizada na síntese. A partir da análise realizada em atmosfera normal e em condições pressurizadas, estabeleceu-se como as melhores condições as reações conduzidas a 200 °C, 3 bar de pressão e 650 W de potência. O rendimento da tetrafenilporfirina obtido nestas condições foi de 35% ($\pm 2,7\%$), que é cerca de 75% superior ao rendimento obtido sob as condições clássicas (~20% em banho de óleo). Curiosamente, para alguns derivados porfirínicos, a síntese é dependente do ácido e da presença (ou ausência) de um oxidante adicionado. A maior vantagem do método é a redução drástica no tempo de reação. Ao contrário do método clássico, que tem cerca de uma hora de reação, a redução do tempo para somente cinco minutos implica em uma poupança de aproximadamente 90% do consumo energético. A outra contribuição referente não apenas à síntese destes macrociclos deveu-se à compreensão da síntese em micro-ondas. Averiguou-se que a energia de ativação é o fator responsável por reduzir o tempo e por aumentar o rendimento do derivado porfirínico. Curiosamente, este efeito torna-se evidente apenas nas condições pressurizadas de síntese já que, até à temperatura de 160 °C, a energia de ativação estimada é muito próxima daquela descrita por Longo e colaboradores na década de 70. O fator entrópico não é tão afetado neste sentido.

Complementarmente às sínteses de tetra-arilporfirinas aqui realizadas, estudou-se a preparação de derivados porfirínicos contendo anéis heterocíclicos de cinco ligações nas posições *meso*, assunto este que tem sido muito pouco abordado na literatura da especialidade. Para alguns derivados porfirínicos sintetizados, a formação de atropoisômeros é uma propriedade interessante. Ao contrário da espectroscopia de ressonância magnética nuclear, a análise por espectrometria de massa mostrou-se como uma ferramenta fundamental na caracterização dos metalocomplexos obtidos, apresentando um perfil de fragmentação não usual para os complexos metálicos tetracatiônicos e para o derivado assimétrico contendo três substituintes imidazólicos.

2.5 Referências bibliográficas

1. S.M.S. Chauhan, B.B. Sahoo, K.A. Srinivas, *Synth. Commun.*, 31 (2001) 33 - 37.
2. D. Samaroo, C.E. Soll, L.J. Todaro, C.M. Drain, *Org. Lett.*, 8 (2006) 4985-4988.
3. D. Michael, P. Mingos, D.R. Baghurst, *Chem. Soc. Rev.*, 20 (1991) 1-47.
4. C.O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Edit.*, 43 (2004) 6250-6284.
5. C.O. Kappe, A. Stadler, *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
6. M.G.H. Vicente, K.M. Smith, *Curr. Org. Chem.*, 4 (2000) 139-174.
7. M.O. Senge, J. Richter, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 8 (2004) 934-953.
8. A.D. Adler, F.R. Longo, J.D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, *J. Org. Chem.*, 32 (1967) 476-476.
9. A.M.A.R. Gonsalves, J.M.T.B. Varejao, M.M. Pereira, *J. Heterocycl. Chem.*, 28 (1991) 635-640.
10. J.S. Lindsey, In: K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guillard (Eds.), Volume 1, Academic Press, 2000, p. 1.
11. A.D. Adler, L. Sklar, F.R. Longo, J.D. Finarelli, M.G. Finarelli, *J. Heterocycl. Chem.*, 5 (1968) 669-678.
12. F.R. Longo, E.J. Thorne, A.D. Adler, S. Dym, *J. Heterocycl. Chem.*, 12 (1975) 1305-1309.
13. K.M. Smith, *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Elsevier, Amsterdam, 1975.
14. P. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.*, 57 (1935) 2010-2011.
15. G.H. Barnett, M.F. Hudson, K.M. Smith, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* (1975) 1401-1403.
16. J.B. Kim, J.J. Leonard, F.R. Longo, *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972) 3986-3992.
17. F. Langa, P. De la Cruz, A. De la Hoz, A. Diaz Ortiz, E. Diez Barra, *Contemp. Org. Synth.*, 4 (1997) 373-386.
18. A. Loupy, *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002.
19. A. de la Hoz, A. Diaz-Ortiz, A. Moreno, *Chem. Soc. Rev.*, 34 (2005) 164-178.
20. Evalueserve, *Chemistry World*, 2 (2005) 1-50.
21. A. Loupy, *Microwaves in Organic Synthesis*, 2nd. ed., Wiley-VCH, Weinheim-Germany, 2006.

22. K.J. Laidler, *Pure Appl. Chem.*, 68 (1996) 149-192.
23. R. De Paula, M.A.F. Faustino, D.C.G.A. Pinto, M.G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, *J. Heterocycl. Chem.*, 45 (2008) 453-459.
24. B.F.O. Nascimento, M. Pineiro, A.M.A.R. Gonsalves, M.R. Silva, A.M. Beja, J.A. Paixao, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 11 (2007) 77-84.
25. A.M.A.R. Gonsalves, A.C. Serra, M. Pineiro, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 13 (2009) 429-445.
26. A.M.A.R. Gonsalves, M.M. Pereira, A.C. Serra, R.A.W. Johnstone, M.L.P.G. Nunes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* (1994) 2053-2057.
27. F.R. Longo, M.G. Finarelli, J.B. Kim, *J. Heterocycl. Chem.*, 6 (1969) 927-931.
28. D.H. Tjahjono, T. Akutsu, N. Yoshioka, H. Inoue, *Biochim. Biophys. Acta-Gen. Subj.*, 1472 (1999) 333-343.
29. M.O. Liu, C.H. Tai, A.T. Hu, *Mater. Chem. Phys.*, 92 (2005) 322-326.
30. E. Fagadar-Cosma, C. Enache, R. Tudose, I. Armeanu, E. Mosoarca, D. Vlascici, O. Costisor, *Rev. Chim.*, 58 (2007) 451-455.
31. Z. Katona, A. Grofcsik, P. Baranyai, I. Bitter, G. Grabner, M. Kubinyi, T. Vidóczy, *J. Mol. Struct.*, 450 (1998) 41-45.
32. E. Rose, A. Cardonpilotaz, M. Quelquejeu, N. Bernard, A. Kossanyi, B. Desmazieres, *J. Org. Chem.*, 60 (1995) 3919-3920.
33. C. Drexler, M.W. Hosseini, J.M. Planeix, G. Stupka, A. De Cian, J. Fischer, *Chem. Commun.* (1998) 689-690.
34. I. Spasojevic, R. Menzeleev, P.S. White, I. Fridovich, *Inorg. Chem.*, 41 (2002) 5874-5881.
35. L.R. Milgrom, P.J.F. Dempsey, G. Yahiloglu, *Tetrahedron*, 52 (1996) 9877-9890.
36. S.Q. Liu, H.R. Sun, M.Z. Sun, J.Q. Xu, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 13 (1999) 2034-2039.
37. B.-H. Ines, R.D. Stevens, I. Fridovich, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 4 (2000) 217-227.
38. C.M.B. Carvalho, In: *Síntese, imobilização e avaliação das potencialidades de macrociclos porfirínicos no tratamento de águas*, Mestrado, Departamento de Química, Universidade de Aveiro, Aveiro/Portugal, 2007

39. K.M. Kadish, B.C. Han, M.M. Franzen, C. Araullo-McAdams, *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (2002) 8364-8368.
40. J.P.C. Tomé, M.G.P.M.S. Neves, A.C. Tomé, J.A.S. Cavaleiro, M. Soncin, M. Magaraggia, S. Ferro, G. Jori, *J. Med. Chem.*, 47 (2004) 6649-6652.
41. P. Domingues, M.M.Q. Simões, *Guia de Segurança*, Procedimentos padrão para trabalho com produtos especialmente tóxicos (PETs) (2001) 28-30.
42. R. Kachadourian, N. Srinivasan, C.A. Haney, R.D. Stevens, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 5 (2001) 507-511.
43. M.C.R. Castro, In: *Oxidação de compostos orgânicos com H₂O₂ catalisada por metaloporfirinas*, Dissertação de Mestrado, Departamento de Química, Universidade de Aveiro, Aveiro/Portugal, 2009
44. S.L.H. Rebelo, In: *Metaloporfirinas: síntese e oxidação catalítica de compostos orgânicos com peróxido de hidrogénio*, Tese de Doutoramento, Departamento de Química, Universidade de Aveiro, Aveiro/Portugal, 2003

CAPÍTULO 3

Reações de oxidação catalisadas por metaloporfirinas

Life depends on the kinetic barriers to oxygen reactions

R. J. P. Williams

In the preface to the *Oxygen Chemistry* by Donald T. Sawyer

3. Oxidação mediada por metaloporfirinas

Este capítulo apresenta os resultados obtidos na epoxidação de olefinas com peróxido de hidrogénio e hidroperóxido de *t*-butilo em reações catalisadas pelos complexos metálicos do derivado tetracatiónico *meso*-tetraquis(1,3-dimetilimidazólio-2-il)porfirina. Diferentemente dos usuais complexos metálicos de tetra-arilporfirinas, estes novos compostos apresentam um anel heterocíclico com 5 ligações como *meso*-substituintes.

A primeira parte deste capítulo apresenta os resultados referentes ao complexo de manganês do derivado porfirínico supracitado que será denominado de catalisador (**3a**). A título de comparação, foram testados dois derivados correntemente utilizados como catalisadores, sendo os mais conhecidos exemplos de estruturas metaloporfirínicas cationicas; são eles os complexos de manganês dos isómeros 4- e 2-tetraquis(1-metilpiridínio)porfirina, denominados aqui de catalisadores (**13a**) e (**14a**).

Face aos resultados apresentados, procedeu-se à preparação do metalocomplexo de ferro da porfirina com substituintes imidazólios, denominada de catalisador (**4a**). Para fins comparativos, foi testado o bem estabelecido derivado de ferro da *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina, ou catalisador (**16**), nas mesmas condições do catalisador (**4a**).

Por fim, frente às diferenças de reatividade observadas entre os catalisadores (**3a**) e (**4a**) e de forma a tirar proveito da estrutura do grupo imidazolilo, procedeu-se à imobilização do complexo de manganês da *meso*-tetraquis(1-dimetilimidazol-2-il)porfirina, que é a estrutura precursora do catalisador (**3a**), em duas diferentes matrizes; uma delas é a resina de Merrifield e a outra, predominantemente inorgânica, a sílica gel derivatizada com grupos 3-bromopropilo.

3.1 Atividade catalítica de complexos de manganês de derivados porfirínicos em reações de oxidação de olefinas

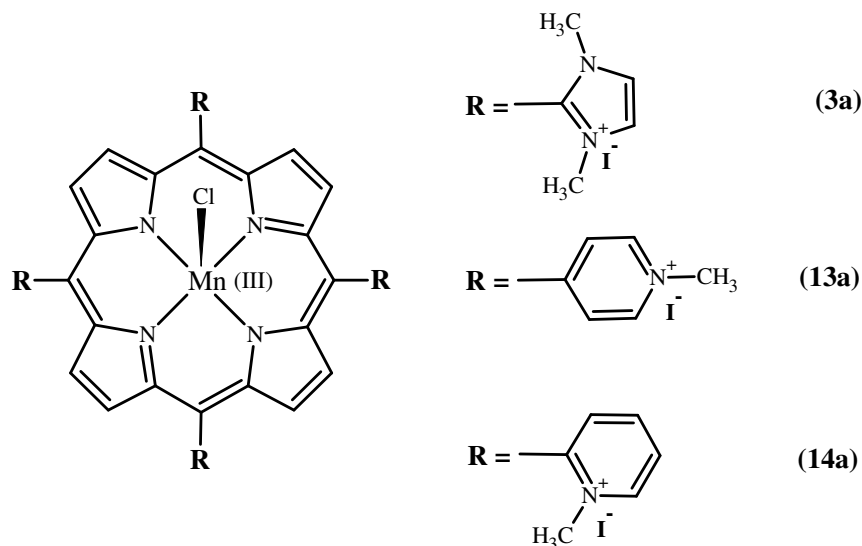
Derivados metaloporfirínicos (normalmente os compostos de ferro e manganês) são comumente empregados como modelos biomiméticos de *monooxigenases* e, particularmente, os derivados catiónicos são também modelos de enzimas SOD e catalase. Os exemplos correntes reportados na literatura tratam de derivados catiónicos de manganês [1-7] como agentes antioxidantes. Na lista de compostos utilizados como SOD, destacam-se os derivados porfirínicos *meso*-substituídos de imidazol, chegando a ter um interesse especial da indústria farmacêutica [8]. Outros interesses relacionados com porfirinas de imidazol envolvem o seu uso em química supramolecular [9-15].

Este trabalho envolveu a aplicação do derivado tetraiodeto de *cloro*[5,10,15,20-tetraquis(1,3-dimetilimidazólio-2-il)porfirinato]manganês(III)] como um modelo biomimético das enzimas da família do citocromo P450. A atividade como *monooxigenase* foi estudada em reações de epoxidação do *cis*-cicloocteno e de algumas outras olefinas. A título de comparação, estudaram-se, em condições reacionais similares, os derivados (**13a**) e (**14a**), sendo o primeiro um dos derivados catiónicos porfirínicos mais estudados em catálise oxidativa [16]. A proposta de testar a eficiência do derivado (**14a**) vem do facto deste composto também possuir quatro cargas positivas e apresentar uma similaridade com o derivado imidazólico, nomeadamente a presença de um grupo metilo numa posição próxima ao macrociclo porfirínico, tal como está apresentado na estrutura (**14a**) do Esquema 3.1.

As vantagens daquele derivado sobre os análogos neutros são:

- (i) o elevado efeito sacador de eletrões causado pelo grupo imidazólico reduz a densidade eletrónica sobre o anel porfirínico, tornando-o menos susceptível à oxidação;
- (ii) a repulsão causada pelas cargas positivas distribuídas nos grupos periféricos imidazólicos evitam a agregação do catalisador, evitando-se também a formação de dímeros do tipo μ -oxo;

(iii) a presença de grupos metilo ligados aos nitrogénios imidazólicos proporciona um efeito protetor efetivo contra a destruição do macrociclo porfirínico (estrutura **(3a)** do Esquema 3.1).



Esquema 3. 1. Complexos de manganês(III) das porfirinas sintetizadas.

Esta foi a primeira vez que se estudou a atividade deste composto em reações de oxigenação de hidrocarbonetos. Vale também destacar que, ao contrário dos catalisadores bem estabelecidos, como o complexo de manganês da *meso*-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina (Mn(TDCPP)Cl) cujo precursor é obtido em rendimentos muito baixos via método de Adler (Capítulo 2), a síntese do derivado **(1)**, que é o precursor dos derivados **(3)** e **(3a)**, apresenta um rendimento químico superior aos 10%. Outra importante vantagem deste composto é que, ao contrário do mais conhecido derivado catiónico empregado em estudos catalíticos, nomeadamente o complexo de manganês da *meso*-tetraquis-*N*-metilpiridínioporfirina, aqui reportado como **(13a)** – Esquema 3.1, o derivado **(3a)** apresentou-se eficiente e muito mais resistente às condições oxidativas nas reações envolvendo H₂O₂ como oxidante.

Curiosamente, o derivado **(3a)** exibe uma forte dependência em relação à natureza do co-catalisador (ligando) presente no sistema. Para as reações de epoxidação, o co-catalisador empregado foi de natureza ácida, o que evita que este coadjuvante seja consumido durante a reação, tal como acontece com o imidazol, a piridina e seus

derivados. Um ponto fundamental a ser destacado na obtenção de seletividade é que, em meio ácido, o H_2O_2 sofre uma clivagem preferencialmente heterolítica, evitando os processos indesejados de propagação radicalar.

Um estudo de otimização das condições reacionais foi conduzido para observar o efeito do co-catalisador sobre a eficiência deste catalisador. Resumidamente, a Tabela 3.1 apresenta os resultados obtidos.

Os primeiros testes envolveram o uso do acetato de amónio (entradas 1 e 2) como co-catalisador, tal como relatado em trabalhos já descritos na literatura [17-19]; porém, a conversão obtida foi extremamente baixa, chegando a um máximo de 13% ao fim de 3 horas de reação (entrada 1). A variação deste sal para formato de amónio (entrada 3) ou para acetato de sódio (entrada 4) não resultou em nenhuma melhoria na eficiência catalítica. Quando a mistura acetato de amónio/ácido acético foi usada, observou-se uma significativa conversão (entrada 5). Este resultado levou-nos a averiguar a eficiência do catalisador na presença apenas do ácido (entradas 6 a 9). Na presença do ácido acético, obteve-se 100% de conversão do substrato. Nestas condições (substrato/catalisador = 75), a eficiência catalítica da metaloporfirina mostrou ser independente da concentração do ácido, porém, quando a concentração de ácido acético é baixa (entradas 6 e 7), a reação necessita de mais tempo para chegar à conversão total. Uma vez que não houve variação de tempo entre as concentrações de 0,42 e 0,56 mmol, optou-se por utilizar a primeira para testes posteriores variando a estrutura do ácido carboxílico. Derivados halogenados do ácido acético (entradas 10 e 11) ou de cadeia maior (entrada 12) também foram eficientes na epoxidação do *cis*-cicloocteno. Outros testes envolveram ácidos carboxílicos aromáticos, como o ácido benzoico (entrada 13) e derivados (entradas 14 e 15) e bons resultados também foram alcançados.

Tabela 3. 1 Avaliação do tipo e da concentração do co-catalisador (ligando) sobre a eficiência catalítica do derivado (**3a**) na epoxidação do *cis*-cicloocteno com H₂O₂ ^(a).

Entrada	Co-catalisador	Co-catalisador, mmol	Conversão do <i>cis</i> -Cicloocteno ^(b) , %	Tempo de reação, min
1	NH ₄ CH ₃ CO ₂	0,20	13	180
2	NH ₄ CH ₃ CO ₂	0,42	< 1	120
3	NH ₄ HCO ₂	0,20	0	180
4	NaCH ₃ CO ₂	0,20	0	180
5	NaCH ₃ CO ₂ /CH ₃ CO ₂ H	0,14:0,20	62	180
6	CH ₃ CO ₂ H	0,14	100	90
7	CH ₃ CO ₂ H	0,21	100	105
8	CH ₃ CO ₂ H	0,42	100	75
9	CH ₃ CO ₂ H	0,56	100	75
10	Cl-CH ₂ CO ₂ H	0,42	100	90
11	Br-CH ₂ CO ₂ H	0,42	100	105
12	CH ₃ CH ₂ CO ₂ H	0,42	100	105
13	C ₆ H ₅ -CO ₂ H	0,42	100	90
14	3,4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -CO ₂ H	0,42	99	135
15	2,6-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃ -CO ₂ H	0,42	100	120

^(a) Condições reacionais: todos os estudos catalíticos foram conduzidos em CH₃CN (volume total = 2 mL).

A concentração empregada de catalisador foi de $2,5 \times 10^{-4}$ mol.dm⁻³. A razão substrato/catalisador foi igual a 75:1. H₂O₂ (30% (w/w)) foi usado como oxidante a partir de uma diluição prévia em CH₃CN (1:10) e a adição do oxidante foi feita a cada 15 minutos. Cada alíquota adicionada à reação correspondeu a metade da concentração inicial do *cis*-cicloocteno. ^(b) Em todas as reações, o único produto observado foi o correspondente epóxido.

Na sequência desta otimização, realizou-se a epoxidação de outras olefinas de acordo com as condições usadas na entrada 8 da Tabela 3.1. Os resultados obtidos na epoxidação do 1*H*-indeno, estireno e ciclo-hexeno estão apresentados na Tabela 3.2.

Reações de oxidação do ciclo-hexeno originam o correspondente epóxido como produto maioritário e produtos de oxidação alílica como o ciclo-hex-2-en-1-ol e a ciclo-hex-2-en-1-ona [20-22]. No entanto, nas condições testadas, o produto detectado foi apenas o correspondente epóxido (Tabela 3.2, entrada 2). Da mesma forma, a oxigenação do 1*H*-indeno rendeu seletivamente o epóxido como produto (Tabela 3.2, entrada 3).

Tabela 3. 2. Epoxidação de olefinas com 30% H₂O₂ catalisada por (3a) ^(a).

Entrada	Substrato	Conversão, (%)	H ₂ O ₂ (equiv.) ^(b)	Tempo de reação, min	Seletividade ao Epóxido, (%)	Estabilidade do catalisador, (%)
1	<i>cis</i> -Cicloocteno ^(c)	100	2,5	75	100	53
2	Ciclo-hexeno	100	3,0	140	100	54
3	1 <i>H</i> -Indeno	100	2,5	75	100	60
4	Estireno	100	2,5	100	95	56

^(a) Condições reacionais: todos os estudos catalíticos foram conduzidos em CH₃CN (volume total = 2 mL). A concentração empregada de catalisador foi de $2,5 \times 10^{-4}$ mol.dm⁻³. A razão substrato/catalisador foi igual a 75:1. O co-catalisador usado foi ácido acético (0.42 mmol). H₂O₂ (30% (w/w)) foi usado como oxidante a partir de uma diluição prévia em CH₃CN (1:10) e a adição do oxidante foi feita a cada 15 minutos. Cada alíquota adicionada à reação correspondeu a metade da concentração inicial do *cis*-cicloocteno.; ^(b) [H₂O₂]/[Substrato]₀; ^(c) A partir da Tabela 3.1.

Particularmente, na oxidação do estireno (Tabela 3.2, entrada 4), o correspondente epóxido foi detectado como produto principal e, em menor quantidade, fenilacetaldeído ($\pm 5\%$). Este tipo de distribuição já foi reportado na literatura [23-28].

Com o intuito de avaliar a eficiência catalítica deste derivado metaloporfirínico, realizaram-se estudos de oxidação do *cis*-cicloocteno a diferentes razões

substrato/catalisador. A Figura 3.1 ilustra a velocidade de epoxidação em cada condição testada.

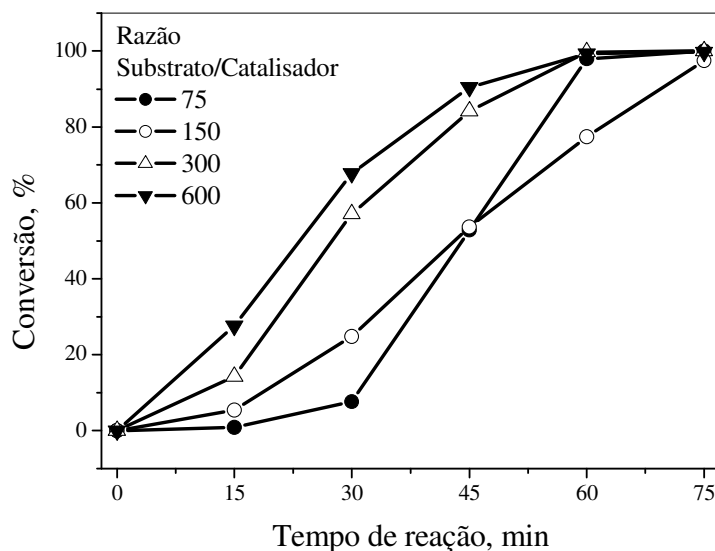
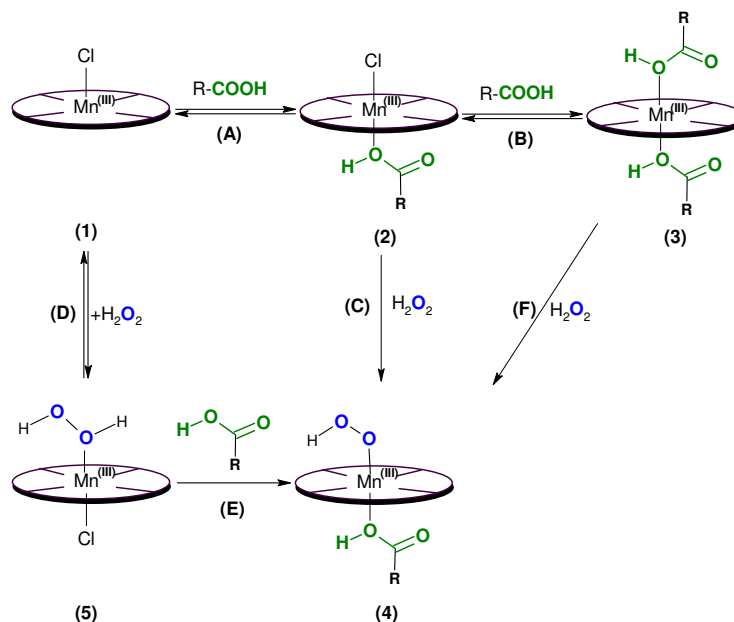


Figura 3. 1. Influência da razão substrato/catalisador sobre o perfil cinético da reação de epoxidação do *cis*-cicloocteno com H_2O_2 catalisada por **(3a)** de acordo com as condições descritas na entrada 8 da Tabela 3.1 (co-catalisador: 0,42 mmol de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$).

Curiosamente, quanto maior é a quantidade de substrato presente no meio, maior é a velocidade de reação já que, para o mesmo tempo (*e.g.* 15 minutos), na condição substrato/catalisador = 600, a conversão do substrato é de aproximadamente 25%. Por outro lado, para o mesmo tempo e na condição substrato/catalisador = 75, a conversão é inferior a 5%. Esse mesmo efeito foi observado anteriormente por Banfi *et al.* [29] em reações catalisadas por metaloporfirinas com H_2O_2 em sistema bifásico e na presença de ácido carboxílico e ligandos heterocíclicos (imidazol, piridina e seus derivados). Uma possível explicação para este facto vem do procedimento experimental realizado neste trabalho e do efeito do ligando sobre o catalisador. O Esquema 3.2 a seguir apresenta estes efeitos.

Num primeiro ponto, dado o excesso de ligando em relação ao catalisador, pode ocorrer a formação de espécies mono- e bis-coordenadas com o centro metálico da porfirina (etapas

(A) e (B)). A reação catalítica inicia-se mais rapidamente a partir da espécie mono-coordenada, enquanto que a partir da espécie bis-coordenada, a reação segue mais lentamente. Além destes passos, consoante a quantidade de H_2O_2 adicionada à reação, as etapas (C) e (D) podem relacionar-se, dependendo da concentração de co-catalisador.



Esquema 3. 2. Efeito do ligando sobre o catalisador (mono- e bis-coordenação metálica) e efeito da adição do oxidante em diferentes razões substrato/catalisador.

O procedimento experimental adotado para a realização dos estudos catalíticos partiu de um trabalho de doutoramento já desenvolvido no Grupo de Investigação da Universidade de Aveiro [18], onde a adição do oxidante é feita em intervalos regulares de 15 minutos e cada alíquota adicionada corresponde a metade da concentração inicial do substrato. Assim, para uma condição cuja razão molar substrato/catalisador = 75, observa-se que cada adição de oxidante será $\text{H}_2\text{O}_2/\text{catalisador} = 37,5/15$ min e, igualmente para a condição substrato/catalisador = 600, teremos $\text{H}_2\text{O}_2/\text{catalisador} = 300/15$ min. Isso implica que as velocidades de reação serão obrigatoriamente diferentes em cada situação testada e, daí, a diferença observada na Figura 3.1.

A partir da condição substrato/catalisador = 600, realizou-se um conjunto de experiências em função da concentração de ácido acético, tal como realizado nas entradas 6 a 9 da Tabela 3.2. O resultado obtido está apresentado na Figura 3.2.

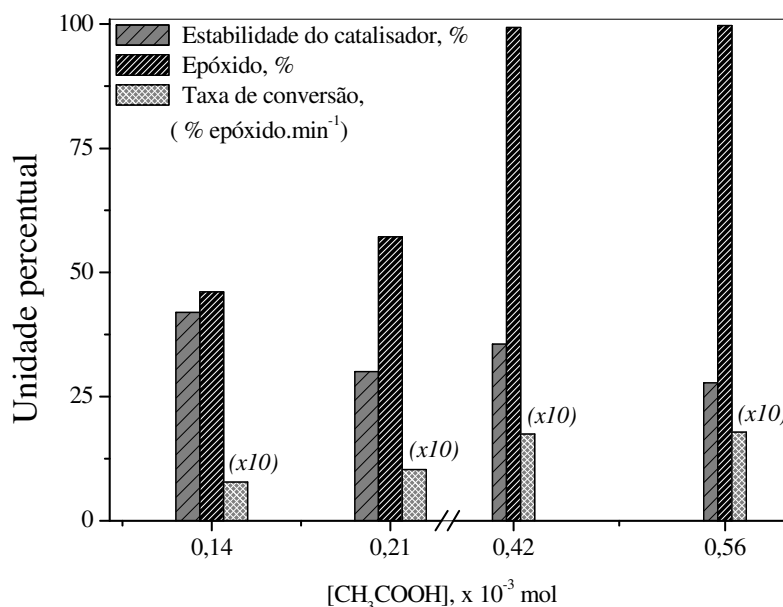


Figura 3. 2. Estabilidade do catalisador, conversão do substrato e taxa de reação (em % epóxido.min⁻¹) para a epoxidação do *cis*-cicloocteno catalisada pelo derivado (**3a**) em função da quantidade de ácido acético (co-catalisador). Condições: catalisador:substrato:oxidante = 1:600:1200.

Considerando que a espécie formada após a interação da metaloporfirina com o oxidante seja o composto hipervalente [(Porf)LMn(V)=O], este reage com a olefina gerando o correspondente epóxido. O mecanismo proposto para elucidar o mecanismo no qual esta reação ocorre será abordado em detalhe no Capítulo 4. Por momento, consideremos somente que, uma vez formada a espécie cataliticamente ativa, esta reage com o substrato formando um intermediário de transferência de oxigênio que libera o produto e recompõe o catalisador. O procedimento experimental utilizado nas reações de oxidação reportadas é regido por situações de equilíbrio no qual o princípio do estado estacionário para certas espécies pode ser aplicado. Esse tipo de abordagem será igualmente descrita, em detalhes, no Capítulo 4.

Testes comparativos sob as mesmas condições foram realizados com os catalisadores catiónicos (**13a**) e (**14a**). Os resultados obtidos na oxidação do *cis*-cicloocteno utilizando condições mais agressivas para o catalisador estão apresentados na Tabela 3.3.

Tabela 3. 3. Resultados experimentais das reações de epoxidação do *cis*-cicloocteno com H₂O₂ catalisadas pelos derivados catiónicos (**3a**), (**13a**) e (**14a**).

Entrada	Catalisador	Co-catalisador	Quantidade de co-catalisador, 10 ⁻³ mol	Relação Substrato/Catalisador	Conversão ^(a) , %		Estabilidade do catalisador ^(b) , %	
					30 min	60 min	30 min	60 min
1	3a	CH ₃ COOH	0,21	600	42,0	57,2	37	< 30
2	3a	CH ₃ COOH	0,42	600	67,8	100	69	36
3	3a	CH ₃ COOH	0,42	300	57,1	100	75	58
4	13a	NH ₄ CH ₃ CO ₂	0,42	600	1,4	1,4	44 ^(c)	< 30
5	13a	CH ₃ COOH	0,21	300	4,7	4,8	74 ^(c)	72 ^(c)
6	13a	CH ₃ COOH	0,42	300	8,2	8,5	78 ^(c)	63 ^(c)
7	13a	CH ₃ COOH/NH ₄ CH ₃ CO ₂	0,14:0,21	300	8,3	9,4	55	42
8	13a	NH ₄ CH ₃ CO ₂	0,42	300	1,3	1,3	47	< 30
9	13a	C ₆ H ₅ COOH	0,42	300	12,8	13,0	69	55 ^(c)
10	14a	NH ₄ CH ₃ CO ₂	0,42	600	3,7	7,8	50 ^(c)	< 30
11	14a	CH ₃ COOH	0,21	300	16,8	35,6	81	--- ^(c)
12	14a	CH ₃ COOH	0,42	300	19,0	42,0	77	71
13	14a	CH ₃ COOH/NH ₄ CH ₃ CO ₂	0,14:0,21	300	15,1	22,4	78	45
14	14a	NH ₄ CH ₃ CO ₂	0,42	300	2,8	5,2	< 30	< 30
15	14a	C ₆ H ₅ COOH	0,42	300	17,0	41,0	89	69

^(a) calculado por GC baseado no substrato inicial ao fim de 30 e 60 minutos de reação onde se tem [H₂O₂]/[olefina]₀ igual a 1 e 2, respectivamente; ^(b) calculado por UV-Vis a partir da integral da curva de absorção; (c) espectro não característico/anormal de macrociclo porfirínico.

Como pode ser observado na Tabela anterior, o derivado imidazólico apresenta uma eficiência catalítica muito superior quando comparado com o bem estudado derivado (**13a**). Tal como observado na Tabela 3.3, o catalisador (**13a**) apresenta certa dependência pelo ligando ácido benzoico já que, nestas condições (Tabela 3.3, entrada 9 e Figura 3.3), a conversão alcança os 13% ao fim dos 60 minutos, sendo a maior conversão registada nos testes efetuados com este catalisador. No entanto, foram registadas baixas conversões aquando da utilização do ácido acético como ligando (Tabela 3.3, entradas 5 e 6). A dependência quanto à natureza do co-catalisador não é o fator predominante uma vez que, ao comparar os resultados obtidos na presença de ácido acético (entrada 6) e benzoico (entrada 9), sob as mesmas condições, o efeito lipofílico do ácido benzoico torna-se igualmente importante. Este tipo de efeito já foi observado e relatado por Montanari e Quici [29-31] e por Gonsalves *et al.* [32] em estudos envolvendo a epoxidação de olefinas.

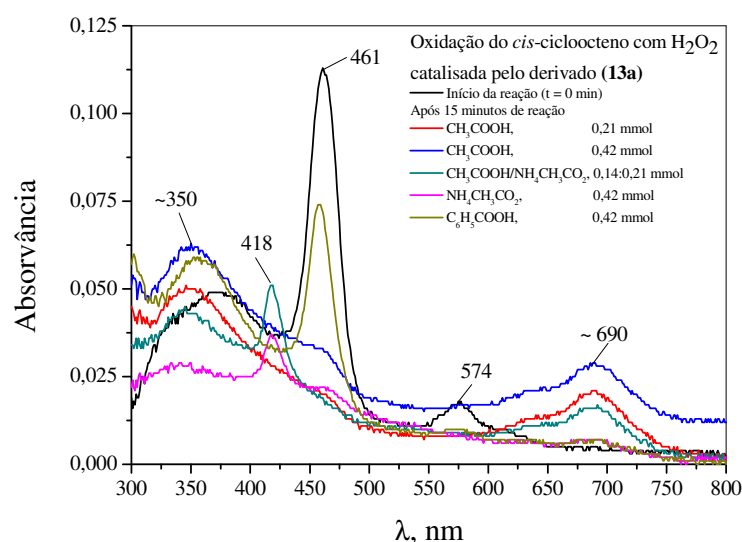


Figura 3. 3. Espectros eletrónicos antes e 15 minutos após a adição de H_2O_2 em reações de oxidação do *cis*-cicloocteno catalisadas pelo complexo porfirínico (**13a**) na presença dos ligandos apresentados na Tabela 3.3.

De forma análoga ao derivado imidazólico (**3a**), o catalisador (**14a**) apresentou uma superioridade catalítica quando comparado com o seu isómero (**13a**). Além disso, este derivado exibe uma dependência muito similar à observada com o derivado (**3a**), visto que a presença de ligandos (co-catalisadores) ácidos auxiliam no processo catalítico (entradas

11, 12 e 15). Essas similaridades são atribuídas, em parte, às proximidades estruturais entre os derivados porfirínicos (Figura 3.4).

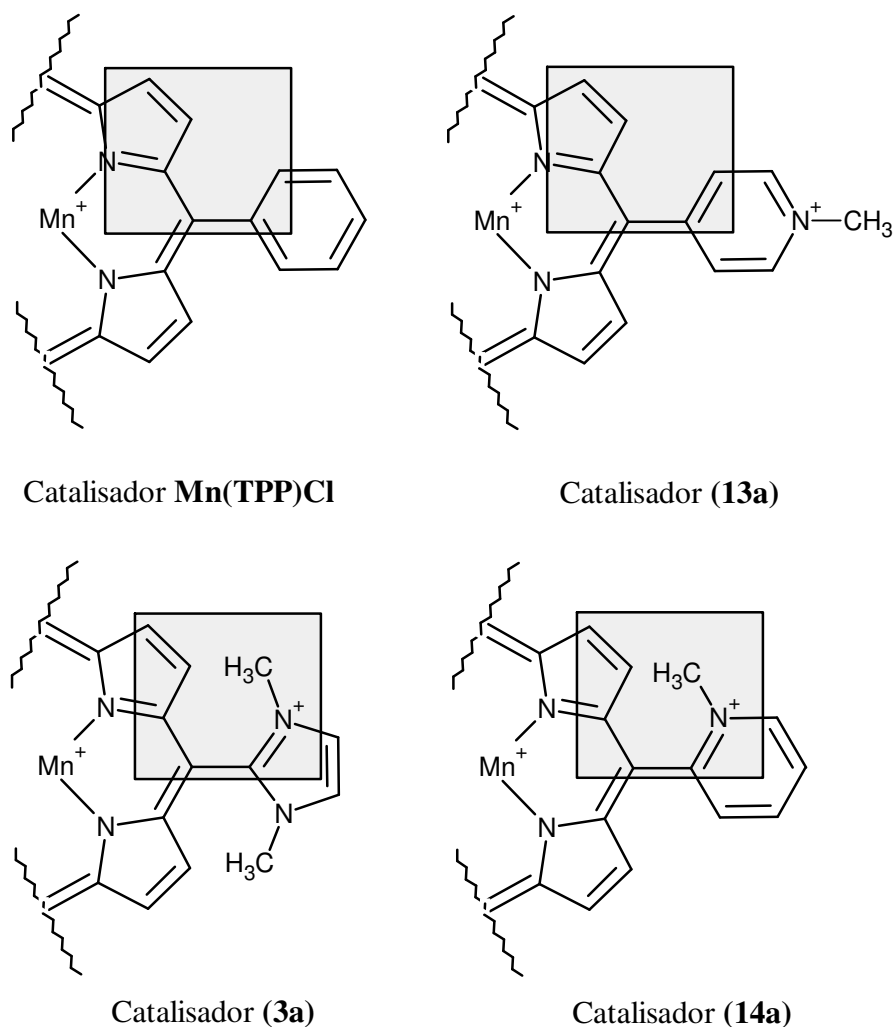


Figura 3.4. Similaridades estruturais entre o primeiro complexo de manganês estudado em catálise e o derivado (**13a**), cujo realce apresenta a ausência de grupos volumosos e/ou protetores responsáveis por evitar a rápida destruição do catalisador. Relações estruturais existentes também entre os catalisadores (**3a**) e (**14a**), com o realce na presença do grupo metilo ligado ao nitrogênio do anel heterocíclico *meso*-porfirínico.

A baixa conversão observada nas reações catalisadas pelo derivado (**13a**) deve-se à sua baixa estabilidade frente ao H₂O₂, já que logo na primeira adição de oxidante as reações descritas nas entradas 5 e 6 originam soluções verdes e o espectro eletrônico não apresenta

a característica banda Soret, indicando que, provavelmente, houve a abertura do macrociclo porfirínico e a perda da aromaticidade (Figura 3. 3). Esse tipo de destruição catalítica já foi revisto e descrito na literatura, principalmente para os complexos metálicos da H₂-TPP [33-35]. Dadas as similaridades estruturais entre o catalisador (**13a**) e o complexo de manganês da H₂-TPP (Figura 3.4), as mesmas evidências são válidas, como o facto de a ausência de grupos volumosos e/ou eletronegativos nas posições *orto* do substituinte *meso*-porfirínico favorecer a degradação do catalisador por ataque do oxidante à posição α -pirrólica ou pela formação do dímero inativo μ -oxo.

Ao contrário do catalisador (**13a**), o seu isómero (**14a**) epoxida cataliticamente de forma muito mais eficiente o *cis*-cicloocteno. Isso deve-se, em parte, à ligação da porfirina (via posição *meso*) ao substituinte 1-metilpiridínio na posição 2, cuja estrutura apresenta o grupo metilo próximo ao macrociclo, conferindo a este um efeito protetor (Figura 3.4). Esse efeito acarreta proteção ao catalisador e modula eficientemente a eletrofilicidade do metal. No entanto, as melhores condições encontradas para promover a oxidação da olefina podem ser observadas nas entradas 12 e 15. A presença do ácido benzoico (entrada 15) apresentou-se como a melhor condição catalítica, uma vez que nesse caso houve a maior conversão observada e uma estabilidade razoável do catalisador. A Figura 3. 5 apresenta os espectros de absorção do catalisador (**14a**) no início e 15 minutos após a adição do oxidante para cada sistema apresentado na Tabela 3. 3.

Um elegante trabalho envolvendo o estudo sobre a reatividade dos isómeros (**13a**) e (**14a**) foi realizado por DeAngelis *et al.* [36] e as diferenças observadas foram atribuídas à fenómenos de cruzamento de spin entre as orbitais moleculares d_{xy} , A_{2u} , A_{1u} e $d_{\pi}\pi^*$ (degenerado) dos estados singlete, tripleto e quinteto. Sob este tipo de análise, os autores observaram que o isómero (**14a**) apresenta a distância Mn-O de 1,73 Å em seu estado quinteto, sendo superior à fornecida pelo isómero (**13a**), o que facilita a transferência do átomo de oxigénio para o substrato. A explicação dada a este tipo de fenómeno entre estes derivados catiónicos foi anteriormente sugerida por Jin e Groves [37], onde estes autores sugerem diferenças eletrónicas entre as bases livres destes respectivos catalisadores.

De qualquer forma, o derivado imidazólico (**3a**) apresentou uma eficiência catalítica muito superior à dos complexos catiónicos já estudados e reportados na literatura.

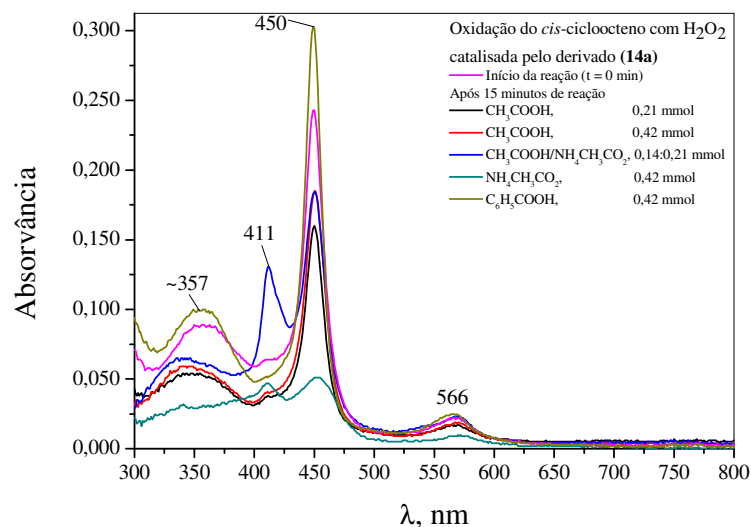


Figura 3. 5. Espectros eletrônicos antes e 15 minutos após a adição de H_2O_2 em reações de oxidação do *cis*-cicloocteno catalisadas pelo complexo porfirínico (**14a**) na presença dos ligandos apresentados na Tabela 3.3.

No que diz respeito às mudanças notadas no espectro de absorção do catalisador (**3a**), é importante salientar que o comportamento é diferente das alterações observadas nos complexos metálicos de tetra-arilporfirinas. Normalmente as metaloporfirinas de manganês sofrem um deslocamento hipsocrômico ao longo das reações de oxigenação de hidrocarbonetos. A maioria das metaloporfirinas de manganês contendo anéis de 6 ligações nas posições *meso*-porfirínicas apresentam um máximo de absorção por volta dos 470 nm. Após a adição do oxidante, forma-se normalmente uma banda aos 420 nm que é caracterizada por ser uma espécie hipervalente Mn(IV)=O [37-40]. A Figura 3. 6 apresenta a variação do espectro eletrônico do derivado em estudo em função do tempo de reação na epoxidação do *cis*-cicloocteno.

Ao contrário dos complexos de manganês de derivados como Mn(TDCPP)Cl e Mn(TPFPP)Cl , este composto apresenta uma banda alargada em seu estado inicial (Mn^{III}) que sofre um ligeiro deslocamento batocrômico, formando uma banda bem definida com máximo em 446 nm.

Na tentativa de avaliar o efeito de coordenação do solvente com o centro metálico da metaloporfirina, os espectros foram adquiridos em diferentes solventes, tal como apresenta a Figura 3.7.

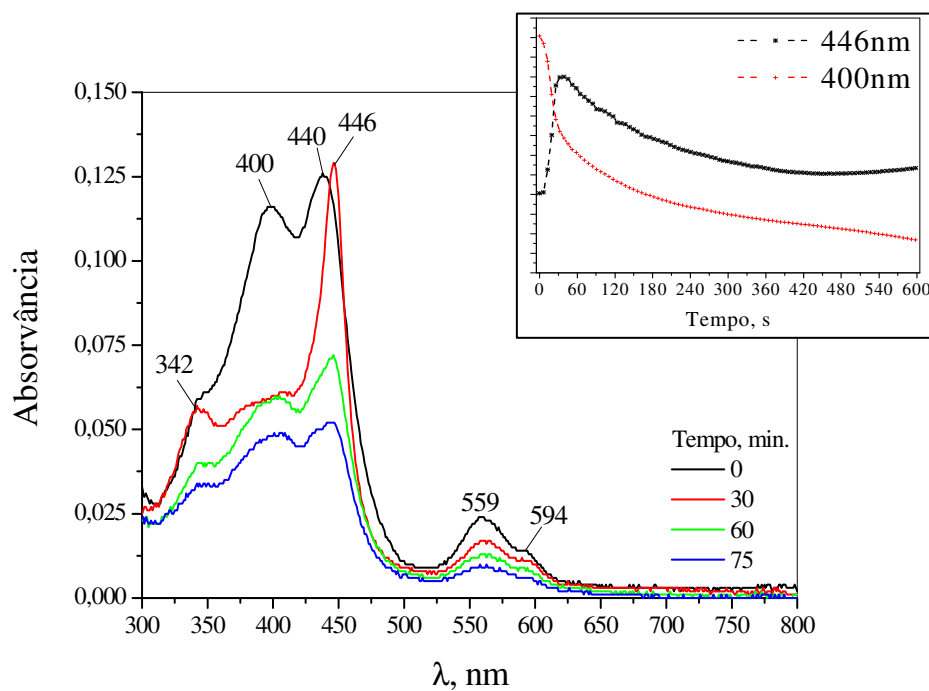


Figura 3. 6. Espectro eletrónico do derivado (**3a**) em CH_3CN durante a reação de epoxidação do *cis*-cicloocteno com H_2O_2 . Razão substrato/catalisador = 150 e $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ = 0,42 mmol. Interno: evolução temporal das bandas de absorção a 400 e 446 nm após a adição de oxidante ao sistema catalítico (aquisição a cada 7 segundos).

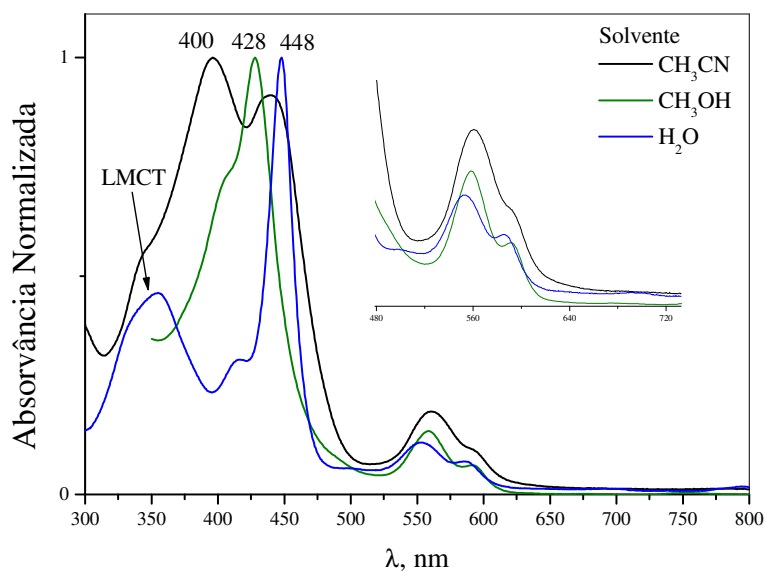


Figura 3. 7. Espectro eletrónico normalizado do derivado (**3a**) em diferentes solventes.

Observa-se uma forte interação solvente-metal no complexo estudado, tal como evidenciado na Figura 3.7. Solventes polares próticos favorecem a estabilização da estrutura em seu estado inicial. Em meio puramente aquoso (100% H₂O), a formação de um complexo diaqua é esperada. Assim, a formação de uma espécie hipervalente com diferentes ligandos axiais é pressuposta, já que esta possui um máximo de absorção aos 446 nm. A elusiva espécie hipervalente Mn(V)=O não pode ser assinalada como sendo a espécie responsável pela banda com $\lambda_{\text{max}} = 446$ nm nas condições estudadas visto que o tempo de vida desta espécie não é compatível com o tempo de aquisição da medida de UV-Vis. Para uma possível elucidação desta espécie, a aparelhagem necessária deveria conter um dispositivo do tipo “stopped-flow spectrophotometric system”.

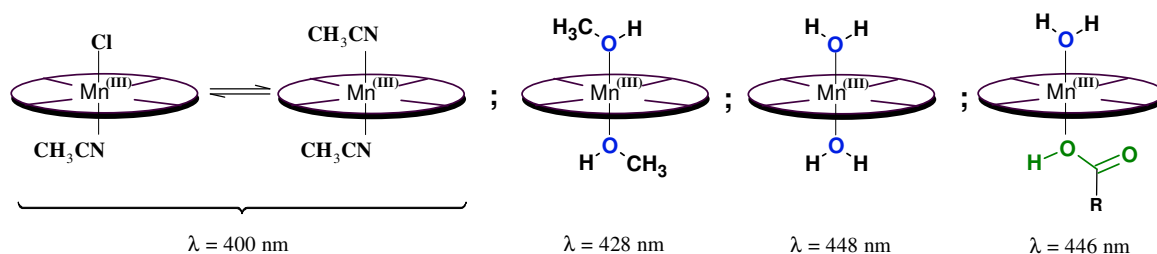


Figura 3. 8. Possíveis espécies formadas de acordo com as condições da solução.

A formação de uma espécie intermediária do tipo apresentado na Figura 3. 8 ou até mesmo uma espécie inativa de Mn(IV) poderia ser responsável pela absorvância aos 446 nm. Na ausência de um quinto-ligando, não foi observada formação de banda eletronicamente fina nem mesmo na presença de uma quantidade excessiva de de H₂O₂ (Figura 3. 9).

Como observado, a metaloporfirina apresenta-se com elevada estabilidade frente ao excesso de oxidante. Vale salientar que as diferenças espectrais observadas são relativas única e exclusivamente à interação solvente-íão metálico ($\lambda_{\text{max}} = 400\text{nm}$) e H₂O₂-íão metálico ($\lambda_{\text{max}} = 438\text{nm}$), não alterando o estado de oxidação do íão metálico nem a estrutura da porfirina como um todo, já que não foi observada alteração da posição e intensidade nas 2 bandas Q.

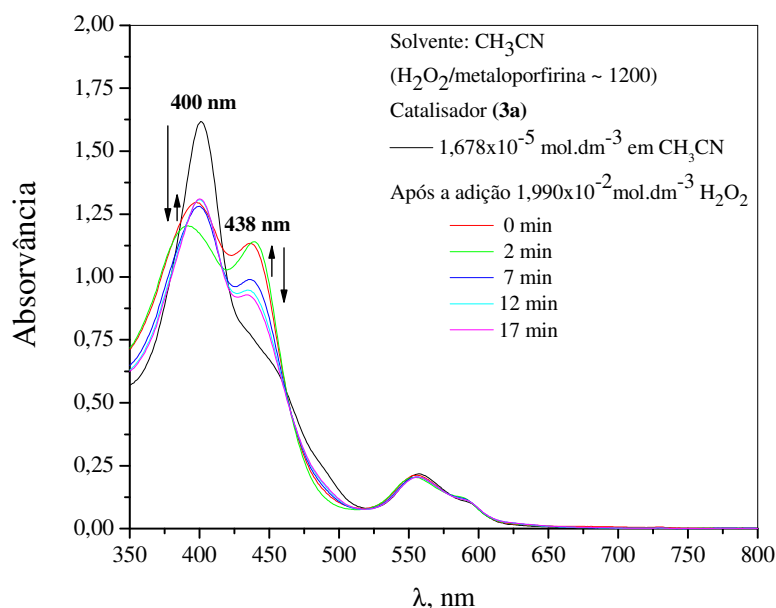


Figura 3. 9. Comportamento eletrónico do derivado (**3a**) na presença de excesso de H_2O_2 .

O mais curioso no trabalho é que, durante a reação catalítica, as alterações espectrais foram observadas apenas nos casos onde houve conversão do substrato (normalmente na presença dos ácidos, Tabela 3. 1, entradas 6-15). Nos casos em que não houve conversão (Tabela 3. 1, entradas 1-4), o espectro do catalisador quase não apresentou variação significativa.

A Figura 3.10 apresenta o espectro ao longo da reação de epoxidação do *cis*-cicloocteno na presença de acetato de amónio como co-catalisador. Ao que os resultados indicam, a presença de grupos extremamente atratores de eletrões localizados na periferia do macrociclo porfirínico tornam o centro metálico extremamente eletrofílico. No entanto, a presença de grupos iónicos acaba por impedir o processo catalítico esperado, inibindo a alteração do estado de oxidação do manganês e, por sua vez, impedindo a transferência do átomo de oxigénio. O espectro eletrónico do catalisador na presença do sal (acetato de amónio) indica que o estado de oxidação do metal não sofre alteração, uma vez que o espectro permanece inalterado até aos 120 minutos de reação.

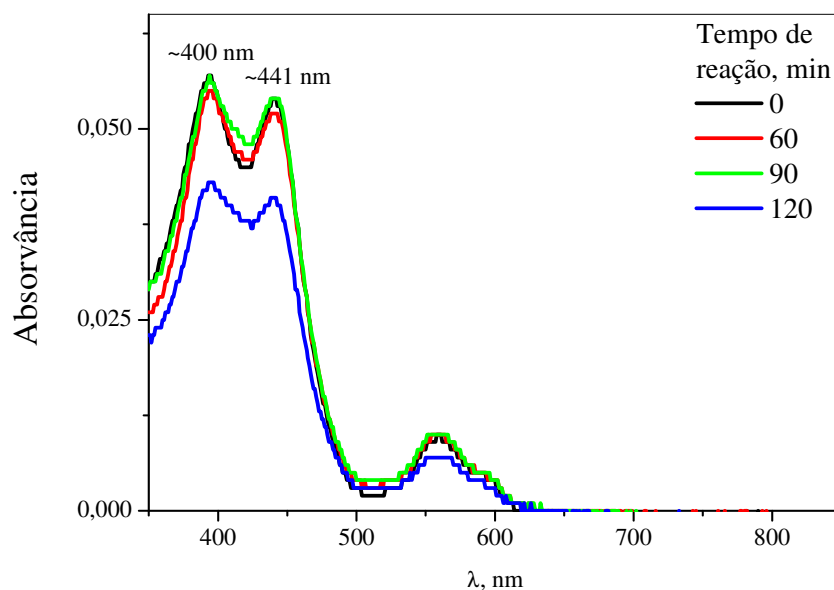


Figura 3. 10. Espectro eletrónico da metaloporfirina (**3a**) ao longo da reação de epoxidação do *cis*-cicloocteno com H_2O_2 na presença de acetato de amónio nas condições descritas na Tabela 3. 1, entrada 4.

Uma das explicações encontradas para avaliar o grau de robustez estrutural e a susceptibilidade de cruzamento de orbitais em derivados porfirínicos é dada pela análise dos substituintes ligados ao macrociclo porfirínico. Experimentalmente, esse tipo de análise é feita comparando-se o espectro eletrónico na ausência e na presença de ácido (normalmente HCl concentrado) [41]. Neste tipo de ensaio, ocorre uma variação em intensidade, número e posição das bandas Q, sendo a banda $Q_x(0,0)$ o parâmetro considerado. A Tabela 3. 4 compila as características espectrais de alguns derivados porfirínicos sintetizados neste trabalho (já descritos no Capítulo 2), em suas formas livre e protonada (espécie dicatiónica ou hexacatiónica).

Tabela 3. 4. Característica dos espectros eletrónicos de alguns derivados porfirínicos em sua forma livre e protonada (espécie dicatiónica e hexacatiónica).

Entrada	Derivado	Solvente	Qy (0;1)	Qy (0;0)	Qx (0;1)	Qx (0;0)	$\Delta\lambda$, nm	
							Qy	Qx
1	H ₂ -TPP	CHCl ₃	514	549	588	644		
2	[H ₄ -TPP] ²⁺	CHCl ₃ + HCl conc.		608		660	+59	+16
3	H ₂ -TDCPP	CHCl ₃	512	539(<i>sh.</i>)	587	657		
4	[H ₄ -TDCPP] ²⁺	CHCl ₃ + HCl conc.		588		637	+49	-20
5	H ₂ -TPFPPP	CHCl ₃	505	534(<i>sh.</i>)	582	656		
6	[H ₄ -TPFPPP] ²⁺	CHCl ₃ + HCl conc.		589		641	+55	-15
7	H ₂ -4TPyP ^(a)	CHCl ₃ /CH ₃ OH (85:15)	511	545	585	642		
8	[H ₄ -4TPyP] ²⁺	CHCl ₃ /CH ₃ OH (85:15) + HCl conc.		616		666	+31	+24
9	H ₂ -2TPyP ^(a)	CHCl ₃ /CH ₃ OH (85:15)	510	542	586	647		
10	[H ₄ -2TPyP] ²⁺	CHCl ₃ /CH ₃ OH (85:15) + HCl conc.		612		664	+70	+17
11	H ₂ -TMImP ^(a)	CHCl ₃	512	546(<i>sh.</i>)	585	657		
12	[H ₄ -TMImP] ²⁺	CHCl ₃ + HCl conc.		607		663	+22	+ 6
13	H ₂ -TTz2PP ^(a)	CHCl ₃	519	555	593	656		
14	[H ₄ -TTz2PP] ²⁺	CHCl ₃ + HCl conc.		624(<i>sh.</i>)		677	+69	+21
15	H ₂ -TDMImP.I ₄	H ₂ O	506	539	577	631		
16	[H ₄ -TMImP.I ₄] ^{2+(b)}	H ₂ O + HCl conc.	~ 506 ^(c)	539	~ 577 ^(c)	630	0	-1
17	H ₂ -4TMPyP.I ₄	H ₂ O	517	554	584	640		
18	[H ₂ -4TMPyP.I ₄] ^{2+(b)}	H ₂ O + HCl conc.		591		642	+37	+2

^(a) Neste assinalamento, desconsiderou-se a protonação dos nitrogénios dos grupos *meso*-porfirínicos; ^(b) Neste assinalamento, foi considerado a carga do do contra-íão; ^(c) não apresentou variação (Figura 3.11).

Os resultados apresentados na Tabela anterior mostram que no par $H_2\text{-TPP}/[H_4\text{-TPP}]^{2+}$ (Tabela 3. 4, entradas 1 e 2), há uma estabilização da espécie dicatiónica visto que o deslocamento observado da banda $Q_x(0,0)$ é de 16 nm. Os derivados fenil-substituídos $H_2\text{-TDCPP}$ e $H_2\text{-TPFPP}$ (entradas 3-6), conhecidos por originarem, respectivamente, complexos de manganês e de ferro, e por serem catalisadores eficientes, apresentam um deslocamento hipsocrômico da banda $Q_x(0,0)$, indicando que a extensão da conjugação dos substituintes *meso*-porfirínicos para com a coroa porfirínica não ocorre devido ao efeito estéreo (impedimento rotacional) e eletrónico (grupos 2,6-diclorofenilo e pentafluorofenilo, substituintes sacadores de elétrões). No caso dos derivados porfirínicos neutros contendo anéis heterocíclicos como *meso*-substituintes, o efeito de estabilização da espécie dicatiónica é observada com as devidas ressalvas. No caso do par $H_2\text{-4TPyP}/[H_4\text{-4TPyP}]^{2+}$ (entradas 7 e 8), um deslocamento de 24 nm da banda $Q_x(0,0)$ é observado, sendo superior ao par $H_2\text{-TPP}/[H_4\text{-TPP}]^{2+}$. No par isomérico $H_2\text{-2TPyP}/[H_4\text{-2TPyP}]^{2+}$ (entradas 9 e 10), a conjugação é menos pronunciada, observando-se um deslocamento de apenas 17 nm. Estas discrepâncias refletem as diferenças estruturais entre estes dois regioisómeros, tal como apresentado na Figura 3.4. O isómero $H_2\text{-2TPyP}$ tem a rotação diminuída em relação ao isómero $H_2\text{-4TPyP}$ e, no caso das espécies dicatiónicas, a carga desenvolvida no primeiro isómero causa uma maior estabilização da orbital A_{2u} . No caso do par $H_2\text{-TMImP}/[H_4\text{-TMImP}]^{2+}$ (entradas 11 e 12), a estabilização é mínima, sendo observado um deslocamento de apenas 6 nm da banda $Q_x(0,0)$. Essas características não se devem apenas às diferenças entre os heterociclos (constituídos de 5 e 6 átomos no caso do substituinte imidazolilo e piridilo, respectivamente), já que a análise do par $H_2\text{-TTz2PP}/[H_4\text{-TTz2PP}]^{2+}$ (entradas 13 e 14) apresentou uma estabilização da banda $Q_x(0,0)$ muito próxima à observada no par $H_2\text{-4TPyP}/[H_4\text{-4TPyP}]^{2+}$, sendo o derivado $H_2\text{-TTz2PP}$ constituído por um *meso*-substituinte triazolilo. Isso indica que o grupo 1-metilimidazol apresenta um efeito sacador de elétrões muito superior quando comparado aos substituintes do tipo piridina.

Curiosamente, o derivado tetracatiónico $H_2\text{-TDMImP.I}_4$ resiste à protonação mesmo quando se adiciona HCl (solução 37%) à solução aquosa (entradas 15 e 16). Ao contrário, o derivado tetracatiónico $H_2\text{-4TMPyP.I}_4$ apresenta uma ligeira estabilização de apenas 2 nm após a adição de HCl (entradas 17 e 18). A Figura 3. 11 apresenta os espectros correspondentes mencionados.

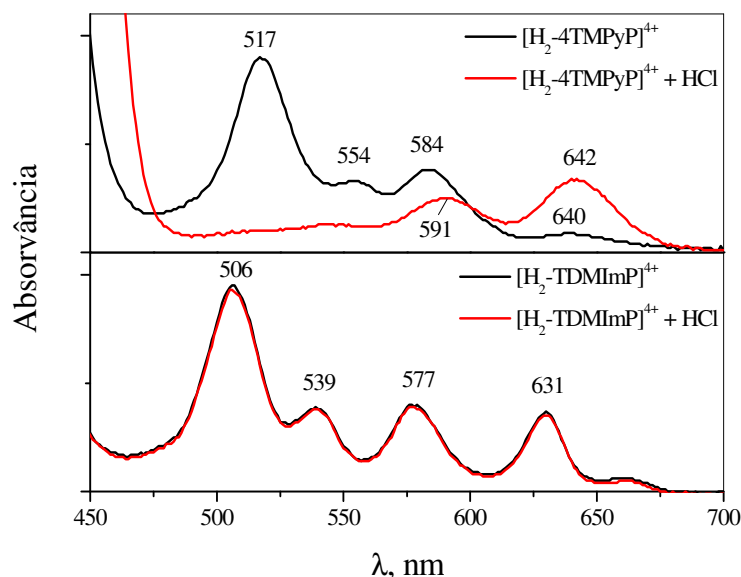


Figura 3. 11. Espectro eletrónico dos derivados tetracatiónicos $[H_2-4TMPyP]^{4+}$ e $[H_2-TDMLmP]^{4+}$ na ausência e na presença de HCl.

Jin e Groves [42] estudaram as diferenças de reatividade de **(13a)** e **(14a)** em reações de transferência de oxigénio e atribuíram-nas às diferenças existentes nas espécies hexacatiónicas $[H_4-2TMPyP]^{6+}$ e $[H_4-4TMPyP]^{6+}$. Para o sistema $[H_2-2TMPyP]^{4+}/[H_4-2TMPyP]^{6+}$, o pKa obtido foi de -0,9, enquanto que no sistema $[H_2-4TMPyP]^{4+}/[H_4-4TMPyP]^{6+}$, o valor foi de 2,4. Foi observado também que a espécie $[H_2-2TMPyP]^{4+}$ resiste à protonação mesmo em condições de pH=0. Esse efeito invulgar fora reportado anteriormente em estudos envolvendo, dentre outros, os derivados $H_2-2TMPyP$ e $H_2-4TMPyP$ [43, 44]. A justificação para esta particularidade reportada para o derivado $[H_2-2TMPyP]^{4+}$ e igualmente relatada neste trabalho para o derivado $[H_2-TDMLmP]^{4+}$ é que a distribuição de cargas sobre a coroa porfirínica causada por estes substituintes na forma hexacatiónica reduz o carácter doador da orbital A_{2u} (orbital que sofre influência do *meso*-substituinte), aumentando a diferença de energia entre as orbitais A_{2u} - e_g (Figura 3.12 a esquerda). Isso explica a hipótese existente sobre um possível cruzamento de spin em reações oxidativas catalisadas por Mn-porfirinas. No caso dos complexos **(3a)** e **(14a)**, esse efeito traduz-se na estabilização da orbital A_{2u} quando estes complexos formam as espécies hipervalentes $Mn(V)=O$ (Figura 3.12 à direita). DeAngelis e Groves [36] estudaram a reatividade dos complexos isoméricos $(4-TMPyP)Mn(V)=O$ e

(2-TMPyP)Mn(V)=O, tendo sido observado, no primeiro complexo, que a orbital A_{1u} apresenta energia inferior a A_{2u} . Relativamente ao segundo metalocomplexo, a distribuição observada é aquela representada na Figura 3.12 (direita).

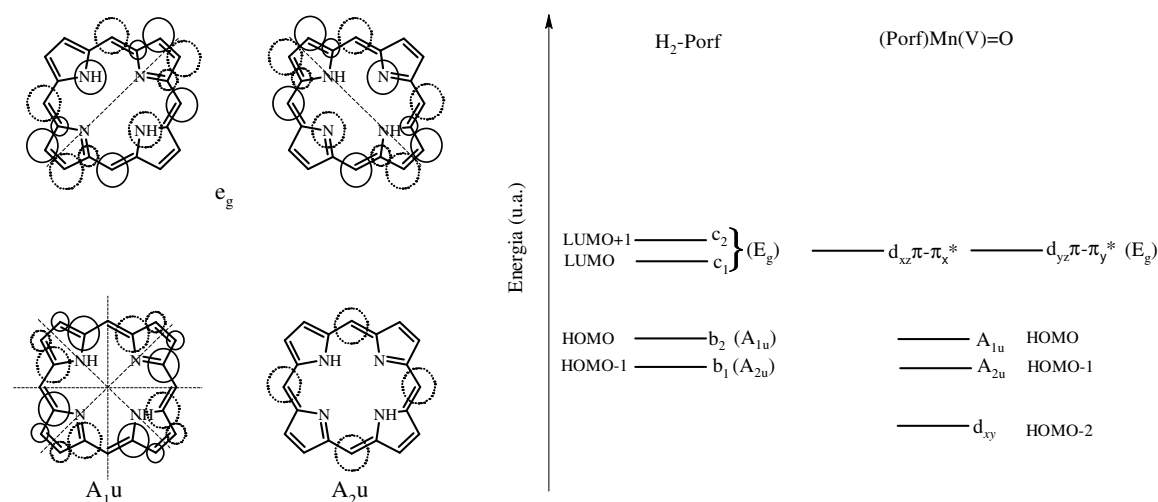


Figura 3. 12. Distribuição de orbitais moleculares segundo a teoria de Martin Gouterman para $H_2\text{-Porf}$ [41, 45] (à esquerda) e a distribuição orbital proposta por DeAngelis e Groves para a elusiva espécie $(2\text{-TMPyP})\text{Mn(V)=O}$ [36] (à direita). O diagrama não faz alusão à diferenças energéticas entre as orbitais. O alinhamento de orbitais entre as formas livre e complexada é meramente a título ilustrativo.

Quando a reação ocorre na presença de ácido (ácido acético ou benzoico para o catalisador **(3a)** e ácido benzoico para o catalisador **(14a)**), ocorre a estabilização dos estados tripleto e quinteto do sistema, permitindo o alongamento da ligação Mn-O e facilitando a transferência do oxigénio para o substrato.

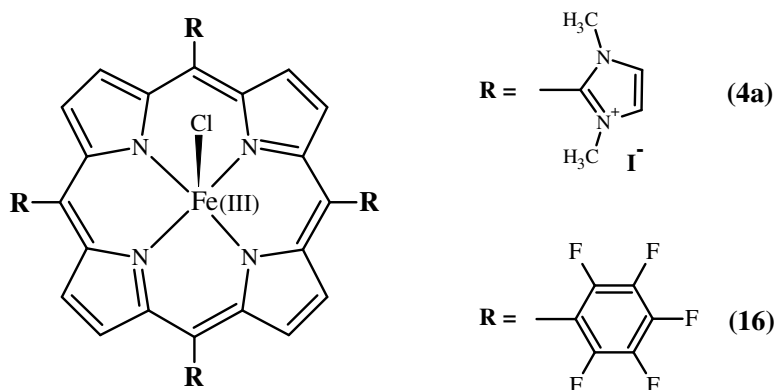
Assim, fica provado que a estrutura do ligando porfirínico é suficientemente estável para complexar com os iões metálicos e promover a oxidação de olefinas. O ajuste correto das condições para o catalisador **(3a)**, que normalmente está ligada à presença de um quinto ligando, torna este catalisador atrativo para reações de oxidação de olefinas utilizando peróxido de hidrogénio como agente oxidante.

3.2 Atividade catalítica de complexos de ferro de derivados porfirínicos em reações de oxidação de olefinas

Conforme já foi apresentado no Capítulo 1, os complexos de ferro de porfirinas foram os primeiros modelos a serem testados como catalisadores em várias reações oxidativas de alcanos e alcenos. De acordo com vários relatos encontrados na literatura, estes metalocomplexos porfirínicos são sensíveis à composição do solvente, sendo quase sempre necessário o uso de um álcool nessa composição [46-48]. Outros artigos também relatam estudos envolvendo a presença de uma base nitrogenada (piridina, imidazol e seus respectivos derivados) e avaliam a eficiência catalítica [49-53]. Quanto ao oxidante, vários agentes dadores de oxigénio foram testados e poucos são os derivados ferro-porfirínicos capazes de promover a oxidação catalítica com elevado rendimento e elevada seletividade na presença de H_2O_2 .

O Capítulo 2 apresentou a preparação de uma série de derivados porfirínicos baseados em substituintes imidazólicos e, dentre estes, o complexo de ferro da 5,10,15,20-tetraquis(1-metilimidazol-2-il)porfirina e seu derivado metilado (Capítulo 2, Esquema 2.2, estruturas **(4)** e **(4a)**, respectivamente). De forma a complementar e averiguar a fiabilidade dos resultados obtidos nos testes catalíticos que serão apresentados, preparou-se o derivado **(16)** (Capítulo 2, Esquema 2.4), conhecido pela sua eficiência em reações de oxidação realizadas na presença de H_2O_2 [54-58].

Este tópico apresenta os resultados experimentais obtidos em reações de epoxidação de olefinas com H_2O_2 e, quando mencionado, com *t*-BuOOH na presença dos catalisadores **(4a)** e **(16)**. A ausência de testes envolvendo o catalisador **(4)** deve-se ao facto deste trabalho ter sido desenvolvido após alguns testes prévios envolvendo as estruturas análogas dos complexos de manganês (nomeadamente os catalisadores **(3)** e **(3a)**, Capítulo 2, Esquema 2.2). Conforme será apresentado e discutido no tópico a seguir deste Capítulo, a atenção dos ensaios catalíticos foi voltada aos catalisadores tetracatiónicos e, por este motivo, não foram estudadas as reações em solução envolvendo os derivados imidazólicos neutros.



Esquema 3. 3. Complexos de ferro(III) das porfirinas sintetizadas.

Com relação à eficiência do derivado **(4a)**, conduziu-se reações de oxidação de duas olefinas (estireno e *cis*-cicloocteno) com H_2O_2 e *t*-BuOOH na presença ou ausência de um quinto ligando. Os resultados obtidos nos vários testes realizados estão apresentados na Tabela 3. 5.

Condições experimentais encontradas comumente na literatura apontam que as metaloporfirinas de ferro são mais sensíveis à variação do solvente que propriamente à presença de um quinto ligando (situação mais comum nos derivados de manganês). Seguindo a linha de trabalho já abordada pelo Grupo de Química Orgânica da Universidade de Aveiro, as reações de oxidação empregando ferro-porfirinas são conduzidas normalmente em misturas de solvente contendo uma fração alcoólica [18, 19, 59]. A presença de um álcool na composição do solvente foi revisto por Nam e colaboradores [60] e mais recentemente por Stephenson e Bell [46]. Na maioria dos casos onde é utilizado H_2O_2 ou *t*-BuOOH como agentes oxidantes, o metanol apresentou-se como o álcool mais satisfatório para o efeito. Nam *et al.* [61] demonstraram ainda o efeito de um ligando em promover a oxidação de olefinas, mesmo em solventes apróticos. Neste sentido, o mesmo grupo demonstrou ainda que, a depender das condições reacionais, pode haver mais de uma espécie cataliticamente ativa no meio, dando origem a diferentes produtos de oxidação [60]. Nam e colaboradores estudaram o efeito do tipo de oxidante (H_2O_2 , ROOH e *m*-CPBA) em solventes próticos e apróticos e, no caso de solventes apróticos, estudaram a presença de um ácido (HClO_4) na ativação do oxigénio pelo catalisador [60]. Mais recentemente, um interessante trabalho foi publicado, demonstrando

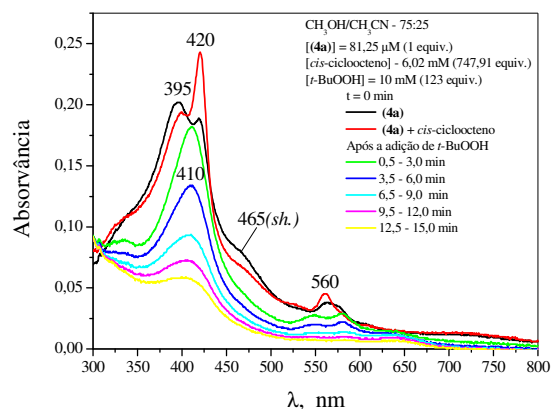
o efeito da natureza do oxidante (H_2O_2 ou hidroperóxidos de alquilo) na distribuição de produtos durante a oxidação do ciclo-hexeno [62], em concordância com os resultados obtidos por Nam *et al.* [60].

Assim, de acordo com as condições pré-existentes na literatura relativas ao uso de metaloporfirinas de ferro, foi executada uma série de ensaios catalíticos de oxidação de olefinas na presença do catalisador (**4a**). Nenhuma tentativa testada resultou no produto desejado, mesmo quando se fez variar o teor de metanol na mistura de solvente (Tabela 3. 5, entradas 1-3, 7-9, 10, 12-14), adicionando um quinto ligando (Tabela 3. 5, entradas 1-3 dentre outras) ou até mesmo variando o tipo de oxidante (Tabela 3. 5, entradas 1, 2, 7 e 8). A presença de um quinto ligando foi irrelevante nos resultados, mesmo com a utilização do 1-metilimidazol ou do ácido acético em solventes próticos e apróticos (Tabela 3. 5, entradas 2 e 5 e entradas 3 e 4, respectivamente).

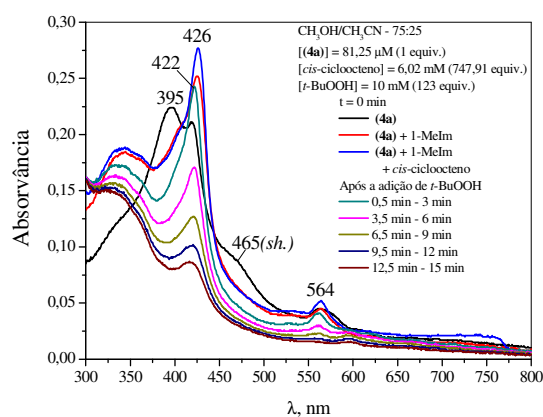
Tabela 3. 5. Resultados obtidos em reações oxidativas de olefinas catalisadas pelo derivado (4a).

Entrada	Composição do Solvente	Proporção, %	Co-catalisador (x 10 ⁻³ mol)	Substrato	Razão Subst./Catal.	Oxidante	Conversão, %	Estabilidade, %	Tempo, min
1	CH ₃ CN/CH ₃ OH	50:50	-----	Estireno	300	H ₂ O ₂	0	0	30
2	CH ₃ CN/CH ₃ OH	50:50	1-MeIm (0,42)	Estireno	300	H ₂ O ₂	0	0	30
3	CH ₃ CN/CH ₃ OH	50:50	CH ₃ CO ₂ H (0,42)	Estireno	300	H ₂ O ₂	0	0	30
4	CH ₃ CN	100	CH ₃ CO ₂ H (0,42)	Estireno	300	H ₂ O ₂	0	0	30
5	CH ₃ CN	100	1-MeIm (0,42)	Estireno	300	H ₂ O ₂	0	0	30
6	CH ₃ CN	100	-----	Estireno	300	H ₂ O ₂	0	0	30
7	CH ₃ CN/CH ₃ OH	50:50	-----	Estireno	300	<i>t</i> -BuOOH	0	0	60
8	CH ₃ CN/CH ₃ OH	50:50	1-MeIm (0,21)	Estireno	300	<i>t</i> -BuOOH	0	0	60
9	CH ₃ CN/CH ₃ OH	75:25	-----	Estireno	300	<i>t</i> -BuOOH	0	0	60
10	CH ₃ CN	100	-----	Estireno	300	<i>t</i> -BuOOH	0	0	60
11	CH ₃ CN/CH ₃ OH	75:25	-----	<i>cis</i> -cicloocteno	300	<i>t</i> -BuOOH	0	0	60
12	CH ₃ OH/CH ₃ CN	75:25	-----	<i>cis</i> -cicloocteno	75	H ₂ O ₂	0	0	30
13	CH ₃ OH/CH ₃ CN	75:25	1-MeIm (0,21)	<i>cis</i> -cicloocteno	75	H ₂ O ₂	0	0	30
14	CH ₃ OH/CH ₃ CN	75:25	-----	<i>cis</i> -cicloocteno	75	<i>t</i> -BuOOH	0	0	30

Estudos cinéticos indicam que a estabilidade deste catalisador é baixa frente às condições reacionais. A Figura 3.13 apresenta a degradação observada do catalisador (**4a**) em condições reacionais similares à entrada 11 da Tabela 3. 5.



(A)



(B)

Figura 3.13. Variação espectral do catalisador (**4a**) durante a reação de epoxidação catalítica do *cis*-cicloocteno com *t*-BuOOH na ausência (A) e na presença (B) de co-catalisador (1-metilimidazol).

Mesmo quando o substrato se encontra em excesso e o oxidante é o reagente limitante, a degradação do catalisador é a via preferencial, de forma que não se observa a geração de nenhum produto oxidado. Cunningham e colaboradores [33, 57, 58] publicaram alguns trabalhos envolvendo a oxidação de vários substratos com H₂O₂ na presença do derivado (**16**). Destes trabalhos, dois deles traziam estudos relativos à estabilidade do catalisador durante as reações de oxidação de olefinas e, a partir dos resultados obtidos, os autores propuseram um ciclo catalítico para explicar as reações paralelas, tal como apresentado na

Figura 3.14. Essa proposta foi baseada inicialmente num estudo cinético utilizando o derivado (**16**), também sintetizado neste trabalho.

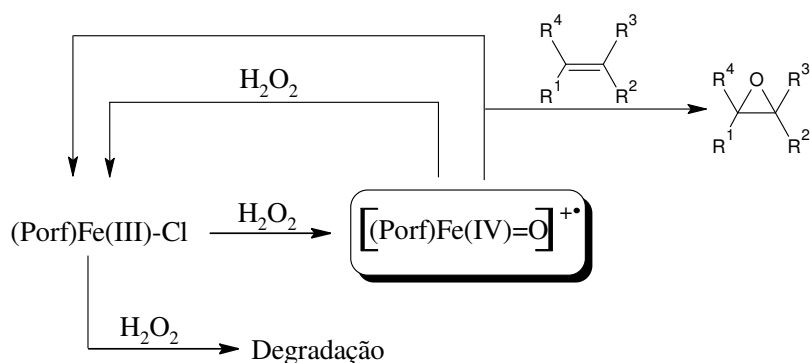


Figura 3. 14. Ciclo catalítico proposto por Cunningham *et al.* [33] para explicar as reações paralelas durante a reação de epoxidação com H_2O_2 catalisada por Fe-porfirinas.

Cunningham *et al.* também propuseram um esquema catalítico apresentando as constantes de velocidade para a epoxidação e a degradação do catalisador [57]. A análise dos resultados apresentados na Tabela 3. 5 indicam claramente que a degradação é a via principal seguida ao invés de promover a oxidação da olefina.

Relativamente ao tipo de degradação, alguns autores [63] acreditam que uma possível rota vem da formação de dímeros do tipo μ -oxo, enquanto que outras possibilidades incluem a decomposição oxidativa do anel porfirínico e a chamada “inibição suicida”, que corresponde ao ataque de uma espécie cataliticamente ativa a outra molécula do catalisador em seu estado inicial. Táticas para evitar esses problemas estão descritas e, na maioria dos casos, a introdução de grupos volumosos e eletronegativos nas posições *meso*-porfirínicas são a primeira opção para este efeito. O catalisador (**4a**) apresenta os requisitos necessários para evitar a formação de espécies μ -oxo, já que a presença de cargas causaria uma repulsão entre duas moléculas do catalisador, além da presença de grupos metilo em posições *pseudo*-orto, o que confere volume e impede a aproximação. Além disso, o facto deste catalisador apresentar grupos imidazolínicos torna o substituinte *meso*-porfirínico eletronegativo o bastante para evitar a degradação oxidativa, tal como discutido

anteriormente nas experiências apresentadas na Tabela 3. 4. Mesmo com todos estes fatores bem ajustados, a transferência do oxigénio para o substrato ainda não foi alcançada.

Vale notar que a presença do substrato altera o perfil eletrónico do catalisador, causando uma inversão de intensidade da banda Soret e um deslocamento da banda visível β para um comprimento de onda menor. Além disso, após a adição do oxidante, uma inversão das bandas Q é presenciada, passando de $\alpha/\beta < 0$ para $\alpha/\beta > 0$, indicando que pode ocorrer a formação de um sistema do tipo planar quadrado [64], tal como apresenta a Figura 3.13. Este mesmo efeito foi observado por Stephenson e Bell [65] em estudos de oxidação de olefinas com H_2O_2 catalisadas pelo derivado (**16**). Estes autores notaram que, na presença de ciclo-hexeno e norborneno, o espectro eletrónico do catalisador era alterado, como resultado de uma interação entre o substrato e o Fe(III) da porfirina, sendo comprovada por estudos de ^1H RMN [65]. No entanto, isso não ocorreu quando os alcenos foram o *cis*-cicloocteno, estireno e *cis*-estilbeno. Estes mesmos autores concluíram que essa interação é uma possível razão para a baixa conversão observada nestes substratos [65].

Na tentativa de variar a composição do solvente em reações catalisadas por derivados ferro-porfirínicos, alguns autores estudaram a oxidação de fenóis com *t*-BuOOH catalisada pelos complexos isoméricos $[\text{Fe}(4\text{-TMPyP})]^{5+}$ e $[\text{Fe}(2\text{-TMPyP})]^{5+}$ em um sistema tampão (pH=7) [66]. Mais tarde, outro trabalho relatou a reação entre H_2O_2 e o derivado metaloporfirínico catiónico $[\text{Fe}(4\text{-TMPyP})]^{5+}$ em sistema aquoso [67]. Na linha de análise da referência anterior, encontra-se descrito um trabalho interessante sobre a oxidação do ciclo-hexeno realizada em um sistema acetonitrilo-água (9,09% v/v de água), na presença de diferentes dadores de oxigénio [62].

Neste sentido, realizou-se um rápido estudo da estabilidade do catalisador (**4a**) em sistema aquoso ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ – 9:1) na presença de H_2O_2 , tal como apresenta a Figura 3.15. A adição de peróxido de hidrogénio à solução aquosa contendo o catalisador promove a sua completa destruição quase que de imediato, na ausência ou na presença de substrato (*cis*-cicloocteno) (Figura 3.15-**A** e **B**, respectivamente). Quando o ligando (1-metilimidazol) se encontra presente na solução juntamente com o substrato (Figura 3.15-**C**), há uma rápida redução na intensidade da banda Soret do catalisador (**4a**); contudo, o espectro permanece

com alguma característica do material. Nos ensaios onde a olefina está presente não foi observada a formação do correspondente epóxido (Figura 3.15-B e C).

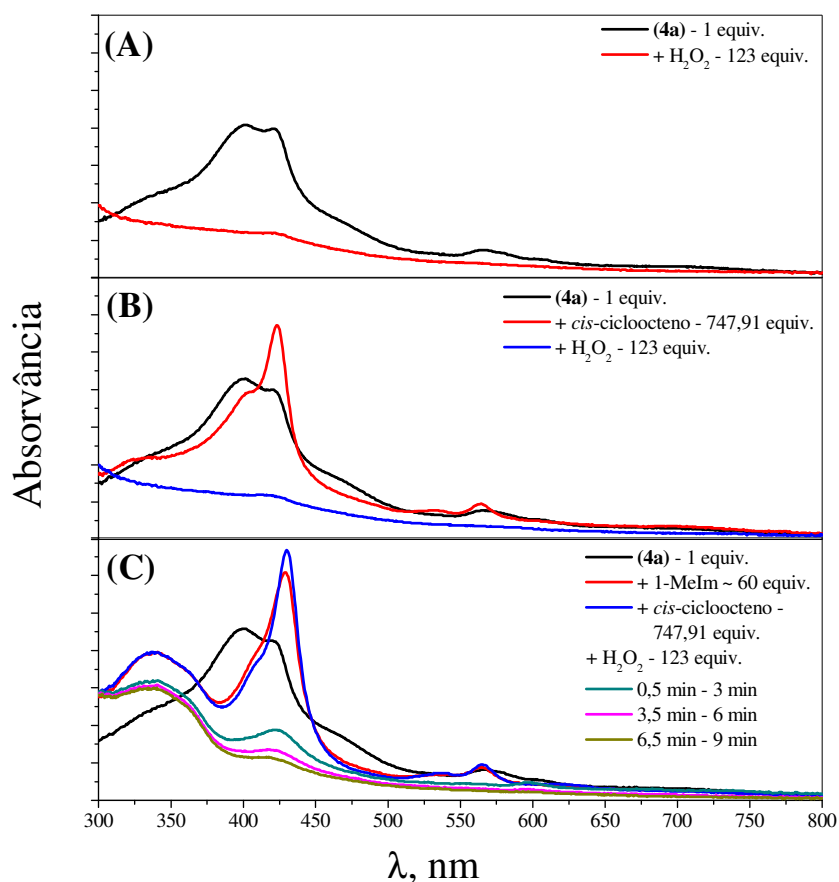


Figura 3. 15. Espectro eletrônico do catalisador (**4a**) na presença de H_2O_2 em um sistema de solvente constituído por $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1).

Os espectros eletrônicos de Fe(III)-porfirinas e Mn(III)-porfirinas são classificados como anormal hiper-espectros tipo-*d*. No presente caso, apesar do complexo ser do tipo Fe(III)-porfirina, não há evidência da transição LMCT (ligand-to-metal charge transfer), que é verificado por volta dos 320 nm [41, 68]. A análise espectral eletrônica de ferro-porfirinas é muito mais complexa do que qualquer outra metaloporfirina visto que alguns autores observaram uma mistura de estados de spin de complexos Fe(III)-porfirínicos com $S=1/2$ e $S=5/2$.

A Figura 3.16 apresenta os espectros de absorção do derivado (**4a**) em diferentes solventes. Em todos os casos, o coeficiente de extinção molar é baixo ($\epsilon < 1 \times 10^5$). Diferentemente da

maioria dos solventes, o espectro em acetonitrilo apresenta uma tendência diferente dos demais, já que há um pico predominante a 427 nm e uma inversão das bandas Q onde $\alpha > \beta$, além de apresentarem um deslocamento hipsocrômico. O espectro em metanol apresenta uma banda Soret alargada com um máximo a 393 nm e as bandas Q mais intensas que nos demais solventes (e $\beta > \alpha$). Apesar deste derivado ser tetracatiônico, curiosamente o espectro em água não apresenta as bandas muito bem resolvidas.

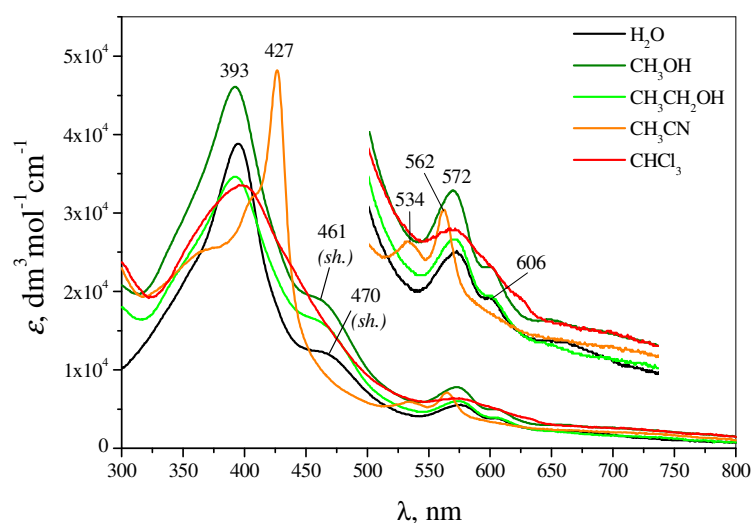


Figura 3.16. Espectro eletrônico do catalisador (**4a**) em diferentes solventes.

De maneira a averiguar a fiabilidade dos resultados, alguns testes catalíticos foram conduzidos na presença do derivado (**16**) como catalisador em condições já descritas em trabalhos realizados pelo Grupo de Química Orgânica da Universidade de Aveiro. Estes testes foram realizados na presença de H_2O_2 ou de *t*-BuOOH. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 3.6.

Tabela 3. 6. Oxidação de olefinas catalisada^(a) pelo derivado (16).

Entrada	Substrato	Oxidante	Conversão, %	Epóxido, %	Estabilidade catalisador, %	Tempo, min
1	Estireno ^(b)	t-BuOOH	95	61	100	45
2	Estireno ^(b)	H ₂ O ₂	56	85	< 20	60
3	<i>cis</i> -Estilbeno ^(c)	H ₂ O ₂	96	60	< 20	60
4	Ciclo-hexeno ^(d)	H ₂ O ₂	96	93	< 20	60

Condições: (a) CH₃OH/CH₂Cl₂ (75:25) como solvente e substrato/catalisador=300; (b) outros produtos são fenilacetaldéido e benzaldeído (vestígios); (c) *trans*-epóxido como co-produto; (d) ciclo-hexenona como co-produto e nenhum álcool foi identificado.

Os resultados apresentados na Tabela anterior mostram claramente que o derivado (16) catalisa eficientemente a epoxidação das olefinas testadas. No entanto, a degradação do catalisador ocorre de forma mais pronunciada quando é utilizado H₂O₂ como agente oxidante, tal como ocorre para o derivado (4a).

As Figuras 3.17-A e 3.17-B apresentam as curvas de absorção eletrônica do catalisador (16) ao longo da reação de oxidação do estireno na presença de ambos os agentes oxidantes utilizados.

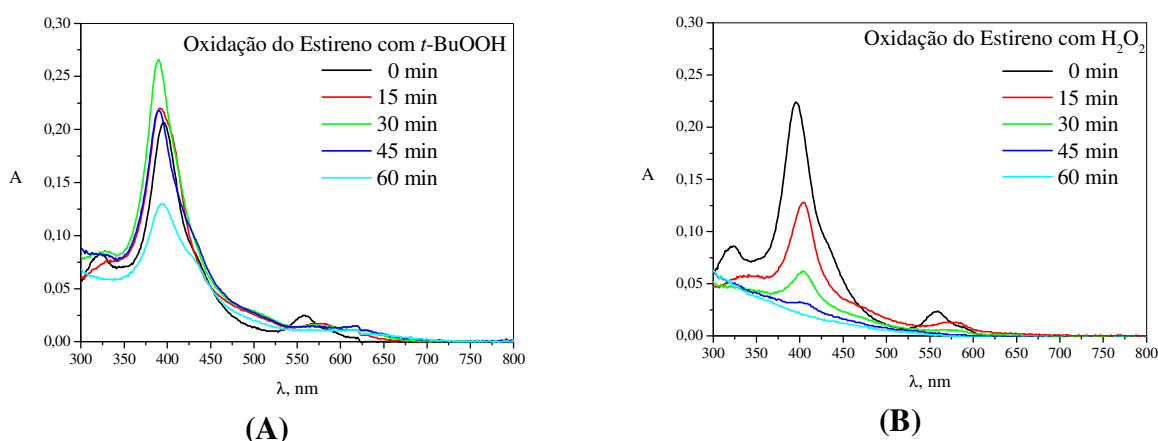


Figura 3.17. Espectros eletrônicos do catalisador (16) ao longo da reação de oxidação do estireno com (A) *t*-BuOOH e (B) H₂O₂ em condições previamente reportadas pelo Grupo de Aveiro.

A maior parte dos trabalhos envolvendo a oxidação biomimética com complexos porfirínicos de ferro com H_2O_2 envolvem o derivado (**16**). Os derivados iônicos (e principalmente os catiónicos) atuam melhor como modelos da *catalase* do que propriamente como modelos de *monooxigenase* [69, 70]. Os derivados catiónicos são fortemente dependentes do pH do solvente e não se apresentam tão estáveis como os análogos de manganês [70-72].

3.3 Preparação e atividade catalítica do complexo de manganês do derivado tetraimidazol-2-il-porfirina em meio heterogêneo

Como já fora mencionado anteriormente, o complexo de manganês da *meso*-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina, aqui nomeada como composto (**10**), é um dos catalisadores metaloporfirínicos mais estudados em reações de oxidação utilizando estes sistemas. A síntese do seu precursor, o composto (**9**), apresenta baixos rendimentos, o que torna impraticável a sua utilização seja em química sintética fina ou do ponto de vista industrial. Apesar da síntese do derivado (**1**), composto precursor dos complexos de manganês (**3**) e (**3a**), apresentar um rendimento total superior ao da preparação do composto (**10**), a síntese com rendimento satisfatório é ainda um assunto de contínuo desenvolvimento. Além disso, em meio homogêneo, a instabilidade do catalisador frente às condições agressivas da reação catalítica e a dificuldade em recuperá-lo e reutilizá-lo agravam ainda mais este tipo de aproximação. Uma forma de superar estes inconvenientes é alcançada através da imobilização do catalisador em suportes sólidos. Este tipo de aproximação permite o fácil manuseio do material e torna a separação do catalisador um passo simples. Além disso, o meio heterogêneo reduz significativamente a degradação do catalisador e, por sua vez, o suporte pode influenciar a seletividade da reação, já que o ambiente criado pelo mesmo pode exercer algum efeito sobre a reação catalítica [21, 73, 74].

Diferentes métodos são utilizados na preparação de sistemas heterogêneos envolvendo metaloporfirinas, os quais [74, 75]:

(i) ligação (interação) eletrostática entre porfirinas carregadas (aniônicas ou catiónicas) e o suporte (para isto, o suporte deve apresentar carga oposta à do catalisador);

- (ii) imobilização do catalisador em materiais mesoporosos, seja através de camadas (intercalação) ou dentro dos poros (aprisionamento) deste tipo de matriz (suporte);
- (iii) ligação coordenada dativa entre o catalisador (exatamente a partir do seu centro metálico) com uma entidade que possa atuar como co-catalisador e que esteja, previamente, ligada ao suporte;
- (iv) ligação covalente ao suporte. Para isso, o catalisador deve apresentar um sítio adequado de ligação.

Dentre as possibilidades apresentadas anteriormente, aquela mencionada no item (iv) constitui o sistema mais eficiente por evitar a lixiviação e pela facilidade experimental com que este é obtido. Neste sentido e seguindo os trabalhos prévios desenvolvidos no Grupo de Aveiro [76, 77], optou-se por desenvolver os sistemas apresentados na Figura 3.18, através da ligação covalente entre o catalisador e o suporte com dois suportes diferentes. O primeiro, pela ligação entre o catalisador (**3**) e a 3-bromopropilsílica, originando o sistema (**3**)-**Sílica**, e o segundo, entre este mesmo catalisador e a resina de Merrifield, gerando o material (**3**)-**MR**.

Este tipo de aproximação foi realizada devido à baixa eficiência catalítica observada para o catalisador (**3**) em meio homogêneo [78]. Uma vez formada a ligação entre a matriz e a metaloporfirina, a partir do grupo imidazolilo, o derivado imobilizado apresentará carga. Como resultado, o catalisador ligado a uma das matrizes exibirá a mesma dependência e eficiência catalítica similar à observada no sistema catalítico envolvendo o derivado (**3a**).

A síntese de ambos os sistemas foi adaptada a partir de um procedimento descrito por Moghadam *et al.* [79] e igualmente utilizada por Du *et al.* [80]. A Figura 3.19 apresenta esquematicamente as diferenças na preparação dos sistemas catalíticos heterogêneos.

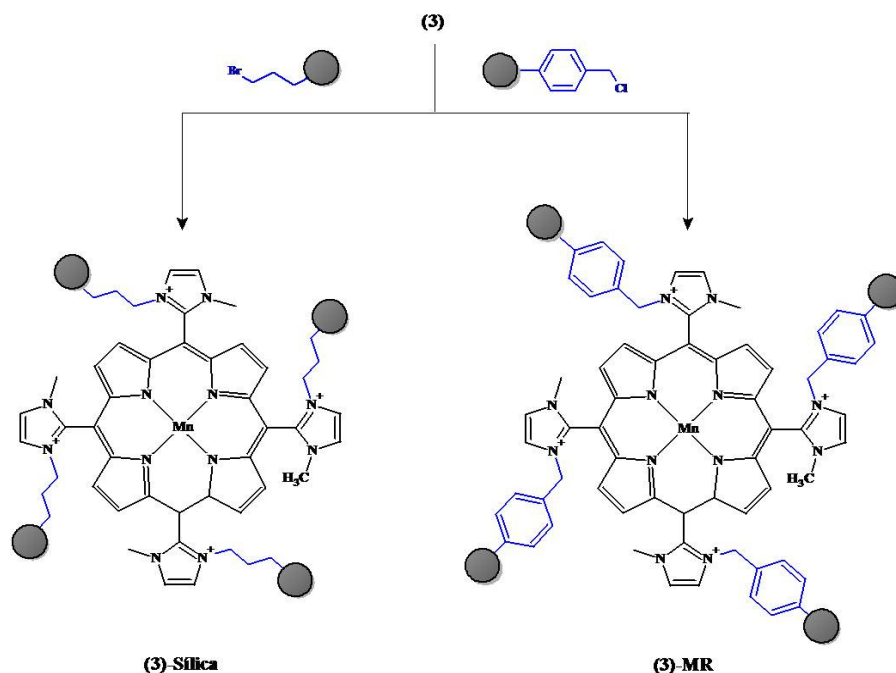
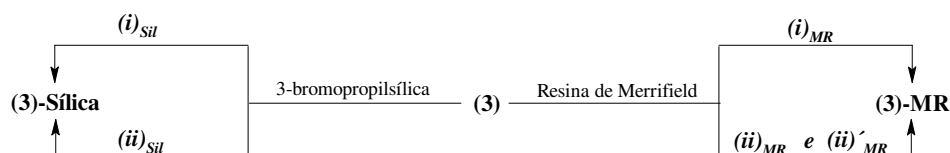


Figura 3. 18. Sistemas heterogêneos desenvolvidos e estudados. Esquerda: composto (3) ligado à sílica gel derivatizada; Direita: composto (3) ligado à resina de Merrifield.



(i)_{Sil}: 16,5 mg ($2,29 \times 10^{-5}$ mol) de (3), 295,5 mg de Silica, 153 °C, DMF, N_{2(g)}, 4 horas. (LOTE 1)

(ii)_{Sil}: 15,1 mg ($2,10 \times 10^{-5}$ mol) de (3), 405,5 mg de Silica, 153 °C, DMF, N_{2(g)}, 4 horas. (LOTE 2)

(i)_{MR}: (1) 25,2 mg ($3,50 \times 10^{-5}$ mol) de (3), 502,6 mg MR, 80 °C, DMF, N_{2(g)}, 48 horas; (2) 24 horas em agitação. (LOTE 1)

(ii)_{MR}: 39,7 mg ($5,52 \times 10^{-5}$ mol) de (3), 563,1 mg MR 150 °C, DMF, N_{2(g)}, 4 horas. (LOTE 2)

(ii')_{MR}: 16,3 mg ($2,27 \times 10^{-5}$ mol) de (3), 227,8 mg MR 150 °C, DMF, N_{2(g)}, 4 horas. (LOTE 3)

Figura 3. 19. Diferenças no procedimento experimental para a preparação dos sistemas catalíticos heterogêneos.

Prepararam-se dois lotes do sistema (3)-Silica, sendo que a diferença entre os lotes está relacionada com a quantidade do suporte utilizado na síntese (condições (i)_{Sil} e (ii)_{Sil} na Figura 3.19). No caso da preparação do sistema (3)-MR, duas aproximações foram

testadas, sendo a condição $(i)_{MR}$ aquela mais próxima do procedimento descrito por Moghadam *et al.* [79]. A partir desta condição, preparou-se um lote deste material (Lote 1). A condição $(ii)_{MR}$ difere na temperatura da reação e, seguidamente à reação, procedeu-se à filtração do material. A partir do procedimento $(ii)_{MR}$, prepararam-se dois lotes deste material (Lote 2 e Lote 3). A diferença entre os lotes 2 e 3 está relacionada com a quantidade do material utilizada na síntese; porém, essas quantidades foram ponderadas para representar as mesmas relações entre metaloporfirina e suporte (tal como está apresentado na Tabela 3.7).

A tabela seguinte apresenta o teor de catalisador **(3)** presente em cada sistema heterogêneo para cada lote preparado. Os resultados experimentais foram obtidos através da análise elementar, considerando sempre o teor de nitrogénio presente em cada amostra analisada.

Tabela 3. 7. Teor do catalisador **(3)** presente nos sistema heterogêneos.

Entrada	Sistema	Lote	Teor de (3) , % ^(a)	Teor de (3) , % ^(b)
1	(3)-MR	1	4,78	0,75
2	(3)-MR	2	6,59	4,83
3	(3)-MR	3	6,67	4,80
4	(3)-Sílica	1	5,23	1,08
5	(3)-Sílica	2	3,59	4,19

^(a) teor máximo esperado; ^(b) resultado obtido através da análise elementar do material, quantificado a partir do teor de nitrogénio na amostra ($\pm 9,5\%$ para o sistema **(3)-MR** e $\pm 25,0\%$ para o sistema **(3)-Sílica**).

A formação de ambos os sistemas heterogêneos é perceptível visualmente pela cor escura do material, a mesma cor da metaloporfirina **(3)** e, espectroscopicamente, pode ser identificada pela reflectância difusa destes materiais (Figura 3.20).

A caracterização destes materiais por espectroscopia de infravermelho (FT-IR) foi possível somente para o sistema **(3)-MR**. No caso do sistema **(3)-Sílica**, a banda de absorção da sílica (Si-OH) recobre a faixa de análise do espectro, impedindo que se notem as diferenças entre o material ligado e a matriz.

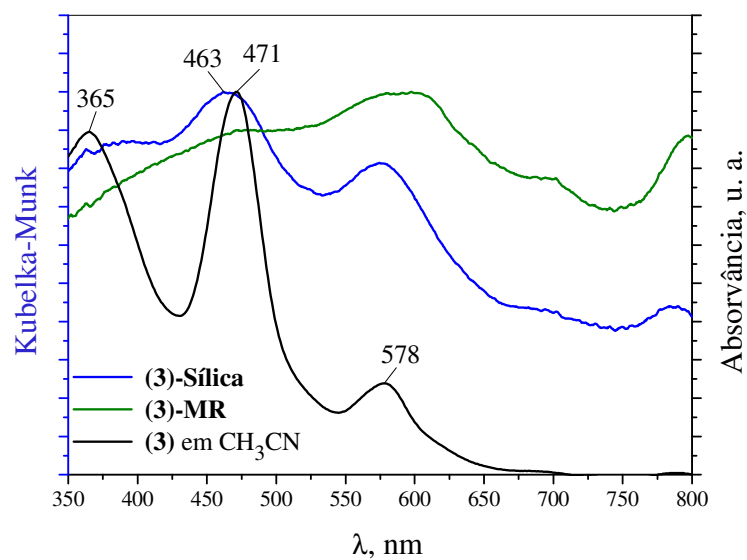


Figura 3. 20. Espectros de reflectância difusa dos sistemas heterogêneos **(3)-Sílica** (Lote 1) e **(3)-MR** (Lote 1) e de absorção do catalisador **(3)** em CH₃CN. (BaSO₄ foi usado como referência nas medidas de reflectância difusa).

Realizou-se uma série de ensaios catalíticos empregando ambos os sistemas na oxidação do *cis*-cicloocteno na presença de H₂O₂. Os resultados obtidos estão agrupados na Tabela 3.8.

Tabela 3. 8. Resultados experimentais das reações de oxidação do *cis*-cicloocteno catalisada pelos sistemas heterogêneos na presença de *t*-BuOOH ou H₂O₂.^(a)

Entrada	Catalisador	Lote do material	Oxidante	Tempo de adição, min	Tempo de reação, min	Conversão ^(b) , %	Ciclo
1	(3)-MR	Lote 1	<i>t</i> -BuOOH	30	360	89,5	1
2	(3)-MR	Lote 1	<i>t</i> -BuOOH	30	360	53,2	2
3	(3)-Sílica	Lote 1	<i>t</i> -BuOOH	30	360	81,2	1
4	(3)-Sílica	Lote 1	<i>t</i> -BuOOH	30	360	12,8	2
5	(3)-MR	Lote 1	<i>t</i> -BuOOH	15	210	70,4	1
6	(3)-MR	Lote 1	<i>t</i> -BuOOH	15	210	60,0	2
7	(3)-MR	Lote 1	H ₂ O ₂	30	360	96,7	1
8	(3)-MR	Lote 1	H ₂ O ₂	30	360	57,0	2
9	(3)-Sílica	Lote 1	H ₂ O ₂	30	360	79,4	1
10	(3)-Sílica	Lote 1	H ₂ O ₂	30	300	2,2	2
11	(3)-MR	Lote 2	H ₂ O ₂	15	150	100	1
12	(3)-MR	Lote 2	H ₂ O ₂	15	180	96,4	2
13	(3)-MR	Lote 2	H ₂ O ₂	15	180	91,4	3
14	(3)-MR	Lote 2	H ₂ O ₂	15	180	68,7	4
15	(3)-MR	Lote 3	H ₂ O ₂	15	150	100	1
16	(3)-MR	Lote 3	H ₂ O ₂	15	180	100	2

17	(3)-MR	Lote 3	H ₂ O ₂	15	180	85,8	3
18	(3)-Sílica	Lote 2	H ₂ O ₂	15	150	99,2	1
19	(3)-Sílica	Lote 2	H ₂ O ₂	15	180	52,7	2
20	(3)-Sílica	Lote 2	H ₂ O ₂	15	90	4,9	3
21	MR^(c)	---	H ₂ O ₂	15	180	0	---
22	Sílica^(c)	---	H ₂ O ₂	15	180	0	---

^(a) substrato/catalisador/co-catalisador = 0,3 mmol/0,522 μ mol/3,325 mmol. Cada adição de oxidante corresponde a metade da [substrato]₀, ou seja, 0,15 mmol. Todas as reações foram realizadas em CH₃CN (0,5 mL); (b) Obteve-se o correspondente epóxido como produto; ^(c) na presença do co-catalisador (ácido acético).

A análise da Tabela 3.8 indica que, na maioria dos casos, o sistema **(3)-MR** apresenta uma eficiência catalítica superior ao sistema **(3)-Sílica**, seja na presença de *t*-BuOOH (entradas 1 e 3) ou na presença de H₂O₂ (entradas 7 e 9). Sistemas baseados em Mn-porfirinas-MR são reportados na literatura e exibem excelente eficiência catalítica [80].

No que se refere ao sistema **(3)-MR**, a reutilização do material constituinte do Lote 1 não fornece conversões aceitáveis na oxidação da olefina na presença de *t*-BuOOH, independentemente da forma com que este oxidante é adicionado ao meio (entradas 1 e 2, adição a cada 30 minutos e entradas 5 e 6 para adição a cada 15 minutos). Esta mesma particularidade é observada quando a reação é conduzida com H₂O₂ (entradas 7 e 8, adição a cada 30 minutos). No entanto, apesar do *t*-BuOOH ser um oxidante menos agressivo que o H₂O₂, é na presença do segundo oxidante que se observam melhores conversões. Du *et al.* observaram que quanto maior o teor de Mn-porfirina no sistema heterogêneo, maior poderá ser o número de ciclos alcançado [80].

Curiosamente, a diferença na preparação do sistema **(3)-MR** acarreta diferenças na eficiência catalítica deste sistema, principalmente nos que se refere às reutilizações. O Lote 2 do material **(3)-MR** exibiu grande eficiência catalítica, chegando a ser reutilizado por 4 ciclos (entradas 11 a 14). De forma a comprovar que esta diferença está relacionada com o

procedimento experimental, preparou-se o Lote 3 do material, tal como descrito anteriormente na Figura 3.19. Os resultados foram similares àqueles obtidos anteriormente (entradas 15 a 17).

Apesar da baixa eficiência obtida nas reações de oxidação catalisadas pelo sistema **(3)-Sílica**, optou-se por preparar mais um lote deste material (Lote 2) e submetê-lo aos testes catalíticos. A preparação do Lote 2 forneceu um teor de incorporação do catalisador **(3)** muito superior ao observado no Lote 1 (Tabela 3.7); no entanto, no que se refere à reutilização do material, nenhuma melhoria foi observada. Os resultados apresentados nas entradas 18 a 20 mostram que, de facto, este tipo de sistema é incapaz de ser reutilizado com eficiência quando submetido a testes em condições similares às do sistema **(3)-MR** (nomeadamente, o método de adição de oxidante).

Utilizando as condições descritas na entrada 11, realizou-se um teste para averiguar a possibilidade de ocorrer lixiviação do catalisador durante a reação. A Figura 3.21 apresenta a conversão observada durante uma reação catalítica (entrada 11) e do ensaio da lixiviação.

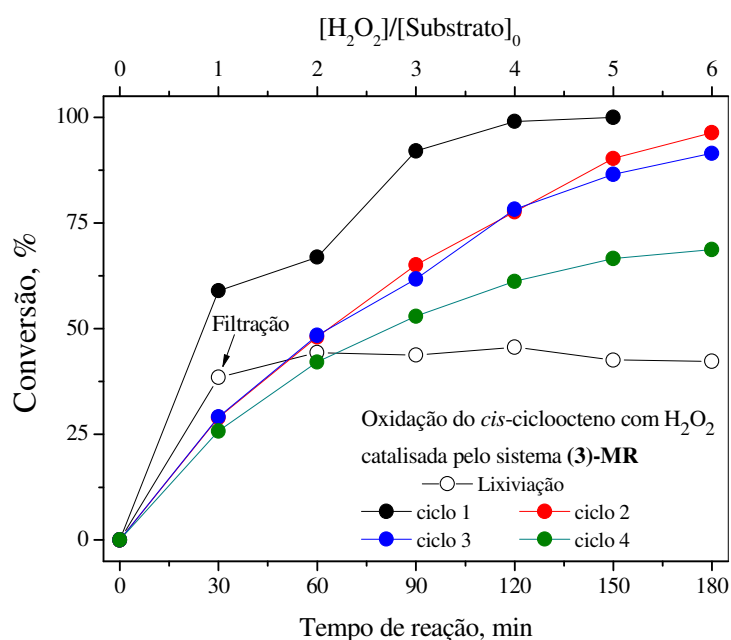


Figura 3. 21. Estudos de reutilização e de lixiviação do catalisador a partir do sistema **(3)-MR** em reações de epoxidação do *cis*-cicloocteno. Os resultados dos ciclos 1-4 são relativos às experiências apresentadas na Tabela 3.8 (entradas 11-14).

O estudo de lixiviação é realizado na presença do catalisador no início da reação, seguido da sua retirada e da contínua adição de oxidante ao meio. Pelo perfil da curva da lixiviação apresentada na Figura 3.21, observa-se que a conversão da olefina não evolui, indicando que a redução na eficiência catalítica do material (ciclos 1-4) não é justificada por este fenómeno, mas sim pela degradação/inativação cumulativa ao longo dos ciclos.

A análise da superfície por microscopia eletrónica de varredura (SEM) mostra diferenças entre o aspecto do material antes e após 1 ciclo da reação (Figura 3.22).

O material apresenta-se uniforme e com pontos brilhantes, sendo atribuído à presença do catalisador na superfície do material. Após 1 ciclo catalítico, ocorre um espalhamento dos pontos luminosos que pode ser interpretado como degradação parcial do catalisador como também da matriz. Se esta hipótese for correta, isto justifica a redução da velocidade de epoxidação ao longo dos ciclos (Tabela 3.7, entradas 15-17 para o sistema **(3)-MR**, Lote 3).

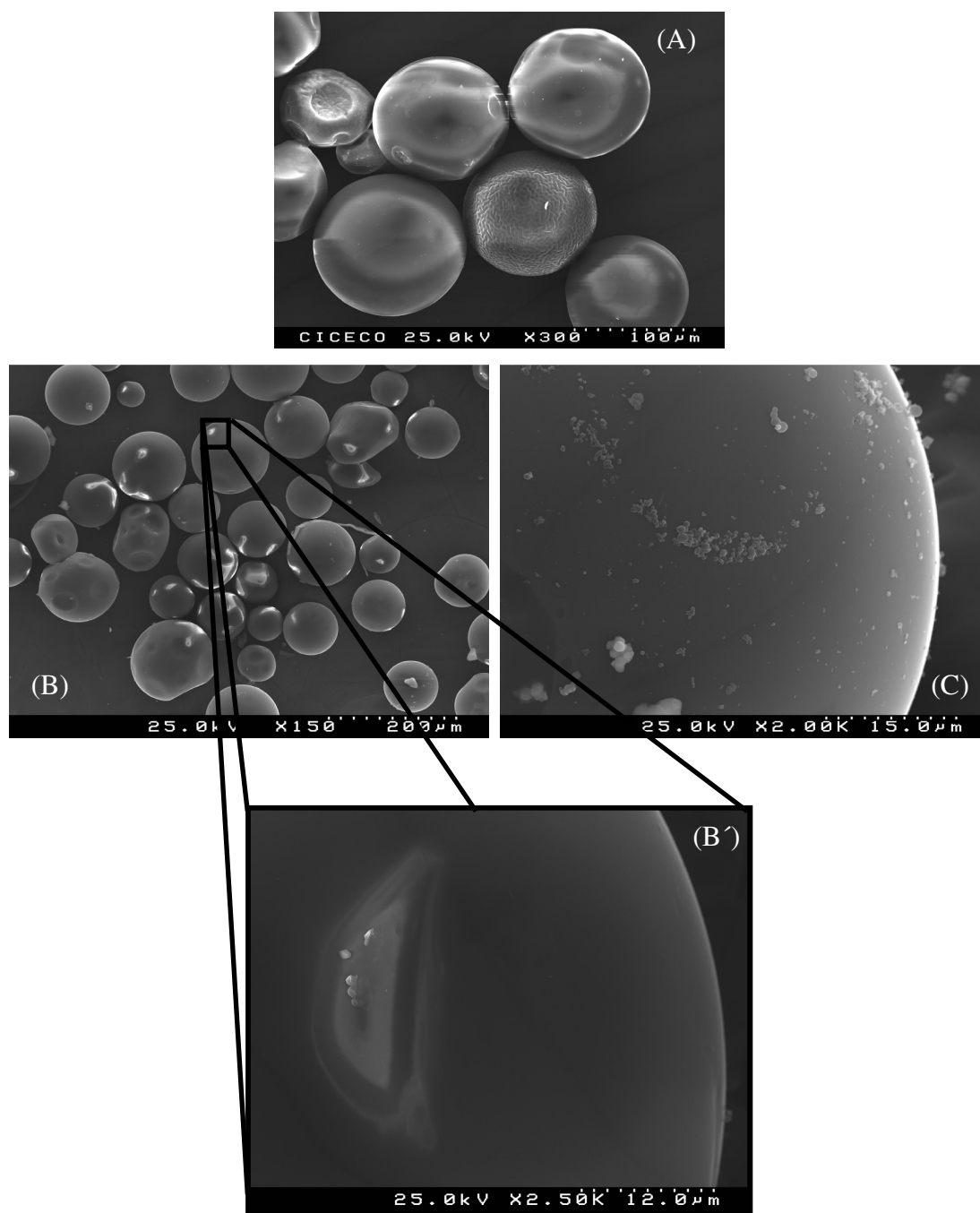


Figura 3. 22. Imagens de SEM obtidas da resina de Merrifield (A), do sistema **(3)-MR** (Lote 3) antes da reação catalítica (B) e deste mesmo material após 1 ciclo da reação catalítica de oxidação do *cis*-cicloocteno (C). A expansão (B') apresenta o ponto brilhante sendo atribuído à presença da metaloporfirina **(3)** na superfície do material.

Testes adicionais foram realizados para avaliar a eficiência catalítica do composto **(3)-MR** na oxidação de outras olefinas. A Tabela a seguir apresenta os resultados obtidos na oxidação de estireno, ciclo-hexeno e geraniol com H_2O_2 .

Tabela 3.9. Resultados da oxidação de ciclo-hexeno, estireno e geraniol com H₂O₂ catalisada pelo sistema **(3)-MR** (Lote 3), segundo as condições descritas anteriormente na Tabela 3.8.

Entrada	Olefina	Ciclo	Seletividade dos produtos de oxidação, %			Conversão, %	Tempo de reação, min
			Epóxido	Fenilacetaldeído	Benzaldeído		
1	Estireno	1	90,9 ± 2,1	7,2 ± 3,0	2,3 ± 0,4	92,1	180
2		2	90,6 ± 1,4	7,4 ± 2,2	2,4 ± 0,3	89,8	180
3		3	88,6 ± 2,3	6,9 ± 1,8	4,5 ± 0,8	84,4	180
4		4	89,4 ± 5,8	7,7 ± 4,6	2,9 ± 1,5	78,8	180
5		5	88,1 ± 1,7	6,6 ± 2,5	5,3 ± 0,8	57,9	180
			Epóxido	Álcool	Cetona		
6	Ciclo-hexeno	1	90,8 ± 1,9	3,9 ± 2,4	5,4 ± 3,7	100	150
7		2	90,7 ± 2,5	3,3 ± 2,1	5,9 ± 3,7	98,9	150
8		3	91,0 ± 2,0	3,4 ± 2,2	5,6 ± 3,7	98,5	150
9		4	91,3 ± 2,0	3,5 ± 2,3	5,2 ± 3,7	97,4	150
			2,3-epóxido	6,7-epóxido	2,3,6,7-diepóxido		
10	Geraniol	1	36,2 ± 1,8	49,2 ± 1,9	14,6 ± 3,2	72,7	180
11		2	41,2 ± 1,0	48,9 ± 1,7	9,9 ± 2,6	53,4	180
12		3	39,8 ± 1,1	50,5 ± 1,1	9,7 ± 2,1	54,0	180
13		4	39,3 ± 4,7	46,5 ± 1,6	14,2 ± 5,6	51,2	180

Comparativamente aos resultados obtidos em meio homogéneo apresentados na Tabela 3.1 com o derivado **(3a)**, o **(3)-MR** constitui um interessante sistema a ser utilizado na oxidação de olefinas.

Quanto à oxidação do estireno, a reação em meio homogéneo, nas mesmas condições, é mais seletiva, uma vez que o epóxido é obtido em 95% de seletividade (Tabela 3.2, entrada 4), enquanto que na reação em meio heterogéneo (Tabela 3.9, entradas 1-5), o epóxido é obtido com moderada seletividade, apresentando fenilacetaldeído e benzaldeído como subprodutos de oxidação. Vale notar que a conversão do substrato é elevada até ao quarto uso (Tabela 3.9, entrada 4) e decai consideravelmente no quinto uso (Tabela 3.9, entrada 5).

Desta forma, executaram-se as reações de oxidação com o ciclo-hexeno e com o geraniol até ao quarto uso, tal como apresenta a tabela anterior.

A oxidação do ciclo-hexeno mostrou-se mais favorável quando catalisada por **(3)-MR** do que propriamente pelo catalisador **(3a)** (comparar dados das Tabelas 3.2 e 3.9). Mesmo

com a presença de sub-produtos de oxidação como o ciclo-hex-2-en-1-ol e a ciclo-hex-2-en-1-ona, a seletividade correspondente ao epóxido é elevada, assim como a conversão observada nos quatro ciclos de utilização (Tabela 3.9, entradas 6-9).

A oxidação do geraniol apresentou resultados já esperados com relação à seletividade do 6,7-epóxido em reações catalisadas por metaloporfirinas [81]. A seletividade do 6,7-epóxido é mantida nos ciclos seguintes. Vale notar que houve uma considerável redução na conversão deste substrato quando o catalisador foi reutilizado (Tabela 3.9, entradas 10 e 11) e manteve-se igual nos ciclos seguintes (Tabela 3.9, entradas 12 e 13).

Mesmo com estes pequenos desvios, a preparação do material heterogêneo **(3)-MR** apresenta-se como uma boa alternativa à catálise homogênea, mostrando boa reprodutibilidade nos ensaios, elevado número de ciclos e eficiência superior à de sistemas análogos [82]. As diferenças obtidas na distribuição dos produtos quando se compara as reações catalisadas em meio homogêneo pelo derivado **(3a)** e estas em meio heterogêneo, pelo sistema **(3)-MR**, são, em parte, devidas às diferenças na formação das espécies reativas e, também, ao microambiente criado pelo suporte [75].

3.4 Conclusões

Este trabalho apresentou, pela primeira vez, a utilização de um derivado tetracatiônico baseado em *meso*-substituintes imidazolínicos como catalisadores em reações de oxidação de olefinas na presença de peróxido de hidrogênio. O complexo tetracatiônico de manganês, **(3a)**, mostrou-se bastante eficiente para epoxidar olefinas com elevada seletividade com relação ao epóxido. Curiosamente, este catalisador mostrou-se fortemente dependente da natureza do co-catalisador, sendo necessária a presença de um ácido orgânico para realizar a reação. Foi visto também que este derivado é sensível à composição do solvente, sendo que solventes próticos inibem sua eficiência catalítica.

Para provar a eficiência catalítica deste catalisador, uma série de testes foram conduzidos com os complexos de manganês dos isômeros 4- e 2-tetrametilpiridínioporfirina (catalisadores **(13a)** e **(14a)**, respectivamente) e os resultados apresentam claramente que o

derivado (**3a**) apresenta eficiência catalítica muito superior. Apesar da baixa eficiência observada para os catalisadores (**13a**) e (**14a**), o último é mais eficiente que seu isómero (**13a**) e essa diferença é atribuída, em parte, à presença do grupo metilo mais próximo do macrociclo porfirínico, conferindo uma certa proteção contra o ataque oxidativo e aumentando a eletrofilicidade do metal. Além disso, os estudos envolvendo a análise espectrofotométrica dos derivados não-metalados e as correspondentes espécies di- e hexacatiónicas (preparadas *in situ* pela adição de HCl concentrado) mostraram que o substituinte 1,3-dimetilimidazolíno é mais atrator de eletrões do que os substituintes do tipo 1-metilpiridíno.

O catalisador de ferro análogo, (**4a**), não se apresentou como um bom catalisador em nenhuma das condições testadas, nem mesmo quando se utilizou outro agente oxidante ou se adicionou um quinto ligando. Ao contrário, as mesmas reações conduzidas na presença do catalisador (**16**) foram bem sucedidas, conforme revisto por outros trabalhos do Grupo de Aveiro e por vários relatos encontrados na literatura.

Devido à estrutura do imidazol, foi possível imobilizar a espécie (**3**), que é precursora do catalisador (**3a**), em duas diferentes matrizes. Dentre as matrizes estudadas, o sistema imobilizado na resina de Merrifield apresentou-se mais eficiente do que o sistema imobilizado em sílica gel derivatizada. Foi observado ainda que as diferenças na preparação dos sistemas heterogéneos refletem-se na eficiência catalítica do material.

Os resultados obtidos na epoxidação de olefinas com peróxido de hidrogénio via catálise heterogénea apresentaram elevada eficiência, permitindo reutilizar o material até quatro ciclos consecutivos. A mesma eficiência não foi observada para o composto constituído pela sílica derivatizada como suporte.

Assim, o catalisador (**3a**), em meio homogéneo, e o sistema heterogéneo (**3**)-MR podem ser uma alternativa aos catalisadores *meso*-fenil-substituídos, ou mesmo aos conhecidos e pouco eficientes catalisadores baseados em substituintes piridínicos.

3.5 Secção Experimental

3.5.1 Material e Instrumentação

A descrição da síntese dos catalisadores **(3)**, **(3a)**, **(4a)**, **(13a)**, **(14a)** e **(16)**, assim como os derivados porfirínicos (não complexados) apresentados na Tabela 3.3 foi anteriormente reportada na Secção experimental do Capítulo 2.

As olefinas testadas foram obtidas comercialmente e utilizadas sem purificação prévia.

A resina de Merrifield (30-40 mesh, 2,0 mmol/g, 1% de ligação cruzada) e a sílica gel derivatizada (200-400 mesh, 1,5 mmol/g) foram obtidas da Aldrich. A dimetilformamida (DMF) utilizada como solvente na preparação dos sistemas heterogêneos foi secada através da utilização de peneiros moleculares (*“molecular sieves”*) previamente ativadas na mufla a 350 °C por 4 horas.

As medidas espectrofotométricas foram realizadas num espectrofotómetro de duplo feixe Shimadzu UV-2501 PC.

As medidas de cromatografia de gás (GC) foram realizadas num cromatógrafo de gás Varian 3900 equipado com um detector FID, onde o hélio foi utilizado como gás de arraste (35 cm.s⁻¹). A separação dos compostos foi realizada numa coluna capilar DB-5 (5% fenil e 95% dimetilpolisiloxano; 30 m x 0,25 mm d.i.; 0,25 µm de espessura de filme). Nas situações em que foi utilizada a cromatografia de gás acoplada ao sistema de espectrometria de massa (GC-MS), o aparelho utilizado foi um Finnigan Trace GC-MS (ThermoQuest CE instruments) equipado com a mesma coluna capilar e com os mesmos gases usados no GC-FID.

As medidas de reflectância difusa foram realizadas num espectrofotómetro Jasco V-560 equipado com o acessório para reflectância.

Os programas de aquisição utilizados no aparelho GC-FID para as olefinas estudadas neste Capítulo serão apresentados posteriormente na Secção experimental do Capítulo 4.

A análise elementar foi realizada num analisador Leco CHNS-932.

A análise de superfície por microscopia eletrónica de varredura (SEM) foi realizada nas instalações dos Laboratórios do CICECO.

3.5.2 Procedimento geral utilizado para as reações catalíticas em meio homogéneo

Num ensaio típico com a relação entre substrato e catalisador igual a 300, o procedimento utilizado é tal como segue: num balão de 10 mL (fundo redondo ou em forma de pera), adicionou-se o catalisador ($0,5 \times 10^{-6}$ mol), o co-catalisador (0,21 ou 0,42 mmol), a olefina ($0,15 \times 10^{-3}$ mol) a ser oxidada e o padrão interno (octano; $0,15 \times 10^{-3}$ mol); adicionou-se acetonitrilo para completar o volume da reação em 2,0 mL. A reação é iniciada a partir da primeira adição do oxidante, que é realizada a cada 15 minutos. Quando o oxidante utilizado foi o *t*-BuOOH, retirou-se uma alíquota diretamente do frasco de forma a corresponder à metade da concentração inicial da olefina. Quando se utilizou peróxido de hidrogénio como agente oxidante, fez-se uma diluição prévia do material em acetonitrilo (1:10) e, a partir desta solução diluída, retirou-se uma alíquota correspondente a metade da concentração inicial da olefina.

A evolução do consumo da olefina foi monitorada por GC-FID em intervalos regulares de 15 minutos a partir de injeções de 1 μ L. A estabilidade do catalisador foi acompanhada igualmente em intervalos de 15 minutos (ou 30 minutos) através de medidas espectrofotométricas (UV-Visível), retirando-se alíquotas de 20 μ L da reação e diluindo-as em 2 mL de acetonitrilo diretamente na célula espectrofotométrica.

A reação foi dada como terminada quando, após duas injeções consecutivas no GC-FID, não se observou evolução no consumo do substrato ou quando houve conversão completa do substrato. Em alguns casos, para análise puramente cinética, a reação foi terminada ao fim de 60 minutos.

3.5.3 Procedimento utilizado para as reações catalíticas em meio heterogéneo

Num tubo de centrífuga, adicionou-se o catalisador (50 mg), o co-catalisador (ácido acético, 190 μ L) e a olefina a ser oxidada (0,3 mmol); adicionou-se 500 μ L de acetonitrilo. A reação é iniciada a partir da primeira adição do oxidante, que é realizada a cada 15

minutos (ou a cada 30 minutos, a depender do ensaio). Quando o oxidante utilizado foi o *t*-BuOOH, retirou-se uma alíquota diretamente do frasco de forma a corresponder à metade da concentração inicial da olefina. Quando se utilizou peróxido de hidrogénio como agente oxidante, fez-se uma diluição prévia do material em acetoneitrilo (1:10) e, a partir desta solução diluída, retirou-se uma alíquota correspondente a metade da concentração inicial da olefina.

A evolução do consumo da olefina foi monitorada por GC-FID em intervalos regulares de 15 minutos (ou a cada 30 minutos, a depender do ensaio) a partir de injeções de 1 µL.

A reação foi dada como terminada ao fim de 180 minutos (ou ao fim de 6 horas a depender do ensaio) ou quando houve conversão completa do substrato. Em alguns casos, para análise puramente cinética, a reação foi terminada ao fim de 60 minutos.

Para a recuperação do catalisador e seu subsequente reuso, a reação é filtrada e o sólido recuperado é cuidadosamente lavado com vários solventes (H₂O, CH₃OH e CH₃CN) e levado à secagem na estufa (50 °C) antes da sua nova utilização. Determina-se a massa de catalisador recuperado para ajustar corretamente os valores de co-catalisador, olefina e agente oxidante.

Os produtos de oxidação de todas as olefinas estudadas foram identificados através de comparação do espectro de massa obtido com aqueles disponíveis na livreria de compostos do GC-MS.

3.6 Referências bibliográficas

1. R. Kachadourian, I. Batinic-Haberle, I. Fridovich, *Free Radic. Biol. Med.*, 25 (1998) S17-S17.
2. R. Kachadourian, I. Batinic-Haberle, I. Fridovich, *Inorg. Chem.*, 38 (1999) 391-396.
3. R. Kachadourian, C.A. Johnson, E. Min, I. Spasojevic, J.D. Crapo, B.J. Day, *Free Radic. Biol. Med.*, 33 (2002) S225-S226.
4. I. Batinic-Haberle, I. Spasojevic, R.D. Stevens, P. Hambright, P. Neta, A. Okada-Matsumoto, I. Fridovich, *Dalton Trans.* (2004) 1696-1702.
5. B.J. Day, *Drug Discov. Today* 9 (2004) 557-566.
6. R. Kachadourian, C.A. Johnson, E. Min, I. Spasojevic, B.J. Day, *Biochem. Pharmacol.*, 67 (2004) 77-85.
7. D. Lahaye, K. Muthukumaran, C.-H. Hung, D. Gryko, J.S. Rebouças, I. Spasojevic, I. Batinic-Haberle, J.S. Lindsey, *Bioorg. Med. Chem.*, 15 (2007) 7066-7086.
8. J.D. Crapo, B.J. Day, M.P. Trova, P.J.F. Gauuan, D.B. Kitchen, I. Fridovich, I. Batinic-Haberle, US 6544975 B1 (2003) 1-39.
9. A. Tanaka, A. Ryuno, S. Okada, A. Satake, Y. Kobuke, *Isr. J. Chem.*, 45 (2005) 281-291.
10. H. Ozeki, Y. Kobuke, *Tetrahedron Lett.*, 44 (2003) 2287-2291.
11. K. Ogawa, A. Ohashi, Y. Kobuke, K. Kamada, K. Ohta, *J. Phys. Chem. B*, 109 (2005) 22003-22012.
12. N. Nagata, S. Kugimiya, Y. Kobuke, *Chem. Commun.* (2000) 1389-1390.
13. Y. Kobuke, H. Miyaji, *J. Am. Chem. Soc.*, 116 (1994) 4111-4112.
14. D. Kalita, M. Morisue, Y. Kobuke, *New J. Chem.*, 30 (2006) 77-92.
15. Y. Inaba, Y. Kobuke, *Tetrahedron*, 60 (2004) 3097-3107.
16. B. Meunier, *Biomimetic Oxidations Catalyzed by Transition Metal Complexes*, Imperial College Press, London, 1999.
17. R.A. Sheldon, *Metalloporphyrins in catalytic oxidations*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1994.

18. S.L.H. Rebelo, In: *Metaloporfirinas: síntese e oxidação catalítica de compostos orgânicos com peróxido de hidrogénio*, Tese de Doutoramento, Departamento de Química, Universidade de Aveiro, Aveiro/Portugal, 2003
19. S.L.H. Rebelo, M.M. Pereira, M.M.Q. Simões, M.G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, *J. Catal.*, 234 (2005) 76-87.
20. A.N. de Sousa, M. de Carvalho, Y.M. Idemori, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 169 (2001) 1-10.
21. J. Poltowicz, E.M. Serwicka, E. Bastardo-Gonzalez, W. Jones, R. Mokaya, *Appl. Catal. A: Gen.*, 218 (2001) 211-217.
22. A.J. Appleton, S. Evans, J.R.L. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1996) 281-285.
23. S.S. Kurek, P. Michorczyk, A.-M. Balisz, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 194 (2003) 237-248.
24. D. Kumar, S.P. de Visser, S. Shaik, *Chem. Eur. J.*, 11 (2005) 2825-2835.
25. Y. Liu, H.J. Zhang, Y.Q. Cai, H.H. Wu, X.L. Liu, Y. Lu, *Chem. Lett.*, 36 (2007) 848-849.
26. Y. Liu, H.J. Zhang, Y. Lu, Y.Q. Cai, X.L. Liu, *Green Chem.*, 9 (2007) 1114-1119.
27. J.P. Collman, L. Zeng, H.J.H. Wang, A. Lei, J.I. Brauman, *Eur. J. Org. Chem.* (2006) 2707-2714.
28. A.M.A.R. Gonsalves, A.C. Serra, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (2002) 715-719.
29. S. Banfi, A. Maiocchi, A. Moggi, F. Montanari, S. Quici, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1990) 1794-1796.
30. P.L. Anelli, S. Banfi, F. Montanari, S. Quici, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1989) 779-780.
31. F. Montanari, S. Banfi, S. Quici, *Pure Appl. Chem.*, 61 (1989) 1631-1636.
32. A.M.A.R. Gonsalves, A.C. Serra, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 168 (2001) 25-32.
33. I.D. Cunningham, T.N. Danks, J.N. Hay, I. Hamerton, S. Gunathilagan, C. Janczak, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 185 (2002) 25-31.
34. A.C. Serra, E.C. Marçalo, A.M.A.R. Gonsalves, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 215 (2004) 17-21.
35. A.M.A.R. Gonsalves, M.M. Pereira, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 113 (1996) 209-221.
36. F. DeAngelis, N. Jin, R. Car, J.T. Groves, *Inorg. Chem.*, 45 (2006) 4268-4276.

37. J.T. Groves, J. Lee, S.S. Marla, *J. Am. Chem. Soc.*, 119 (1997) 6269-6273.
38. O. Ramirez-Gutierrez, J. Claret, J.M. Ribo, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 9 (2005) 436-443.
39. D. Lahaye, J.T. Groves, *J. Inorg. Biochem.*, 101 (2007) 1786-1797.
40. H.-J. Zhang, Y. Liu, Y. Lu, X.-S. He, X. Wang, X. Ding, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 287 (2008) 80-86.
41. M. Gouterman, In: D. Dolphin (Ed.), *The Porphyrins*, Vol. 3, Part A - Physical Chemistry, Academic Press, New York, 1978, pp. 1-165.
42. N. Jin, J.T. Groves, *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 2923-2924.
43. A. Shamim, P. Hambright, *Inorg. Chem.*, 19 (1980) 564-566.
44. P. Hambright, T. Gore, M. Burton, *Inorg. Chem.*, 15 (1976) 2314-2315.
45. L.R. Milgrom, *The Colours of Life*, Oxford University Press, New York, 1997.
46. N.A. Stephenson, A.T. Bell, *Inorg. Chem.*, 45 (2006) 2758-2766.
47. H.R. Khavasi, S.S. Hosseiny Davarani, N. Safari, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 188 (2002) 115-122.
48. W. Nam, S.Y. Oh, Y.J. Sun, J. Kim, W.K. Kim, S.K. Woo, W. Shin, *J. Org. Chem.*, 68 (2003) 7903-7906.
49. D. Mansuy, P. Battioni, J.P. Renaud, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1984) 1255-1257.
50. Y. Iamamoto, K.J. Ciuffi, L.S. Iwamoto, H.C. Sacco, A.J.B. de Melo, C.M.C. Prado, M.D. Assis, *J. Braz. Chem. Soc.*, 6 (1995) 251-256.
51. Y. Iamamoto, M.D. Assis, K.J. Ciuffi, H.C. Sacco, L. Iwamoto, A.J.B. Melo, O.R. Nascimento, C.M. Prado, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 109 (1996) 189-200.
52. W. Nam, H.J. Han, S.-Y. Oh, Y.J. Lee, M.-H. Choi, S.-Y. Han, C. Kim, S.K. Woo, W. Shin, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 122 (2000) 8677-8684.
53. M. Ghiasi, M. Tafazzoli, N. Safari, *J. Mol. Struct. (Teochem.)*, 820 (2007) 18-25.
54. N.A. Stephenson, A.T. Bell, *J. Am. Chem. Soc.*, 127 (2005) 8635-8643.
55. N.A. Stephenson, A.T. Bell, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 275 (2007) 54-62.
56. N.A. Stephenson, A.T. Bell, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 272 (2007) 108-117.
57. I.D. Cunningham, T.N. Danks, K.T.A. O'Connell, P.W. Scott, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1999) 2133-2139.

58. I.D. Cunningham, T.N. Danks, J.N. Hay, I. Hamerton, S. Gunathilagan, *Tetrahedron*, 57 (2001) 6847-6853.
59. S.L.H. Rebelo, M.M.Q. Simões, M.G.P.M.S. Neves, A.M.S. Silva, J.A.S. Cavaleiro, A.F. Peixoto, M.M. Pereira, M.R. Silva, J.A. Paixao, A.M. Beja, *Eur. J. Org. Chem.* (2004) 4778-4787.
60. W. Nam, M.H. Lim, H.J. Lee, C. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (2000) 6641-6647.
61. W. Nam, H.J. Lee, S.-Y. Oh, C. Kim, H.G. Jang, *J. Inorg. Biochem.*, 80 (2000) 219-225.
62. A. Agarwala, D. Bandyopadhyay, *Catal. Lett.*, 124 (2008) 256-261.
63. B. Meunier, *Chem. Rev.*, 92 (1992) 1411-1456.
64. A.M.V. Cavaleiro, *Química Inorgânica Básica*, 2ª. ed., Universidade de Aveiro, Aveiro, 1999.
65. N.A. Stephenson, A.T. Bell, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 258 (2006) 231-235.
66. N. Colclough, J.R.L. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1994) 1139-1149.
67. T.K. Saha, S. Karmaker, K. Tamagake, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 7 (2003) 693-699.
68. K.S. Suslick, R.A. Watson, *New J. Chem.*, 16 (1992) 633-642.
69. J.-Y. Liu, X.-F. Li, Z.-X. Guo, Y.-Z. Li, A.-J. Huang, W.-B. Chang, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 179 (2002) 27-33.
70. R. Belal, M. Momenteau, B. Meunier, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1989) 412-414.
71. N.W.J. Kamp, J.R.L. Smith, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 113 (1996) 131-145.
72. A. Theodoridis, R. van Eldik, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 224 (2004) 197-205.
73. S. Tangestaninejad, M.H. Habib, V. Mirkhani, M. Moghadam, *J. Chem. Res.-S* (2001) 444-445.
74. E. Brulé, Y.R. Miguel, *Org. Biomol. Chem.*, 4 (2006) 599-609.
75. M.V. Vinodu, M. Padmanabhan, *J. Polym. Sci. Pol. Chem.*, 39 (2001) 326-334.
76. S.L.H. Rebelo, A.R. Gonçalves, M.M. Pereira, M.M.Q. Simões, M.G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 256 (2006) 321-323.
77. S.M.G. Pires, R. De Paula, M.M.Q. Simões, M.G.P.M.S. Neves, I.C.M.S. Santos, A.C. Tomé, J.A.S. Cavaleiro, *Catal. Commun.*, 11 (2009) 24-28.

78. R. De Paula, M.M.Q. Simões, M.G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, In: *Evaluation of Five-Membered Heterocyclic Ring Meso-Substituted Metalloporphyrins as Catalysts in Oxidative Reactions, 4th Spanish-Portuguese-Japanese Organic Chemistry Symposium*, Santiago de Compostela/Espanha, 2006, PO-26, pág. 86.
79. M. Moghadam, S. Tangestaninejad, M.H. Habibi, V. Mirkhani, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 217 (2004) 9-12.
80. C.-P. Du, Z.-K. Li, X.-M. Wen, J. Wu, X.-Q. Yu, M. Yang, R.-G. Xie, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 216 (2004) 7-12.
81. R.R.L. Martins, M.G.P.M.S. Neves, A.J.D. Silvestre, M.M.Q. Simões, A.M.S. Silva, A.C. Tomé, J.A.S. Cavaleiro, P. Tagliatesta, C. Crestini, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 172 (2001) 33-42.
82. V. Mirkhani, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, H. Kargar, *Appl. Catal. A: Gen.*, 303 (2006) 221-229.

CAPÍTULO 4

*Complexos porfirínicos de manganês contendo
substituintes imidazolínio: Análise termodinâmica e
mecanística da oxidação de estireno e derivados e
propriedades catalíticas na oxidação doutros
compostos insaturados*

"In physical science the first essential step in the direction of learning any subject is to find principles of numerical reckoning and practicable methods for measuring some quality connected with it. I often say that when you can measure what you are speaking about, and express it in numbers, you know something about it; but when you cannot measure it, when you cannot express it in numbers, your knowledge is of a meagre and unsatisfactory kind; it may be the beginning of knowledge, but you have scarcely in your thoughts advanced to the state of Science, whatever the matter may be."

(Lord Kelvin – Sir Willian Thomson), PLA, vol. 1, "Electrical Units of Measurement", 1883-05-03

4. Complexos porfirínicos de manganês contendo substituintes imidazolínio: Análise termodinâmica e mecanística da oxidação de estireno e derivados e propriedades catalíticas na oxidação doutros compostos insaturados

As reações catalíticas utilizando metaloporfirinas como modelos biomiméticos de enzimas do citocromo P450 deparam-se sempre em questões relativas às espécies cataliticamente ativas e, a depender da natureza desta espécie, qual é o caminho seguido pela reação catalítica. Neste sentido, uma breve introdução será apresentada sobre este assunto, precedendo as duas partes principais que este Capítulo trata.

O objetivo da primeira parte centrou-se na análise dos parâmetros termodinâmicos e mecanísticos de oxidação do estireno e derivados com peróxido de hidrogénio. Assim, os dados obtidos na epoxidação do estireno serão agora expostos com pormenor e também os dos seus derivados usados. Todos os resultados dos ensaios com os novos catalisadores foram comparados com os obtidos com um modelo metaloporfirínico dos mais robustos descritos na literatura, nomeadamente o complexo de manganês da 5,10,15,20-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina. Todos os testes catalíticos foram realizados sob uma condição de estado estacionário [1]. Por meio dos resultados obtidos, foi possível fazer proposta do mecanismo da reação, bem como entender o efeito dos *meso*-substituintes do anel porfirínico sobre a atividade catalítica. Além disso, através dos ensaios cinéticos, obtiveram-se os parâmetros termodinâmicos relativos ao estado de transição da reação, o qual apresenta um fenómeno de compensação entropia-entalpia.

A segunda parte deste Capítulo consiste numa extensão dos novos catalisadores à oxidação de outras olefinas. As condições catalíticas foram idênticas às utilizadas na oxidação do estireno, com exceção da reação oxidativa do *cis*-estilbeno que foi conduzida individualmente e competitivamente com o isómero *trans*-estilbeno.

4.1 Metaloporfirinas como catalisadores em reações de epoxidação

Enquanto as reações de epoxidação podem ser conduzidas por uma ampla variedade de complexos de metal de transição (como Ta, V, Ti, Hf e outros) [2], uma estratégia elegante é a de se construir catalisadores biomiméticos (ou bioinspirados) que atuem como as enzimas, particularmente aquelas pertencentes à família do citocromo P450 [3].

Tal como mencionado previamente no Capítulo 1, conhecer o mecanismo de oxigenação de vários substratos, operado pelas enzimas do citocromo P450 e em modelos sintéticos (metaloporfirinas), constitui o objetivo de inúmeros estudos nas últimas três décadas [4-10].

Estudos voltados à epoxidação catalisada por metaloporfirinas de ferro, crómio e manganês são conhecidos por constituírem os melhores sistemas catalíticos [2, 11-14]. No entanto, como já dito anteriormente, os complexos de manganês dão origem aos derivados mais relevantes para este fim. Apesar do manganês e do ferro poderem formar espécies isoeletrónicas (iões), os respectivos complexos porfirínicos exibem diferentes eficiências e propriedades catalíticas [2, 14, 15].

Qualquer que seja o ião metálico empregado (Fe ou Mn), estes complexos podem funcionar como modelos biomiméticos de enzimas *monooxigenases* (como o citocromo P450) ou como a SOD. O funcionamento específico destes complexos é modulado através da escolha correta de um quinto ligando (ligando axial) [10, 14]. Tal “aditivo” é necessário para, por exemplo, estabilizar a espécie oxo-metalocomplexo formada durante a reação, auxiliar a abstração do átomo de hidrogénio durante a oxidação de alcanos (*cf.* Capítulo 1, ciclo do citocromo P450) [16-19]) e auxiliar a quebra heterolítica da ligação hidroperoxi nos oxidantes [10, 14, 20-24].

Apesar do enorme esforço em elucidar o mecanismo de epoxidação de olefinas catalisada por metaloporfirinas, estudos cinéticos têm sempre se deparado com problemas de reações indesejadas e insolubilidade dos agentes dadores de oxigénio [25, 26].

Assume-se que estas reações catalíticas envolvam uma espécie hipervalente metaloxo que é gerada pela interação metaloporfirina-oxidante, sendo os oxidantes mais comuns o peróxido de hidrogénio, hidroperóxidos de alquilo, iodosilarenos, hipoclorito de sódio,

monopersulfato de potássio, *N*-óxidos de aminas, perácidos e outros [15, 27]. Relativamente aos complexos porfirínicos de manganês, acredita-se que a espécie cataliticamente ativa seja um intermediário do tipo (Porf)Mn(V)=O [25, 28-36], cuja formação pode ocorrer a partir da interação com um dos agentes oxidantes citados anteriormente. Sob qualquer critério, o H₂O₂ é o mais atrativo sendo um oxidante “limpo”, já que o único co-produto gerado é a água. Este oxidante representa uma alternativa interessante em comparação com o oxigénio molecular, principalmente quando se deseja uma oxidação seletiva. No entanto, o problema típico em oxidações catalisadas por metaloporfirinas empregando H₂O₂ como oxidante poderá vir a ser a destruição do catalisador, já que se trata de um oxidante com elevado teor de oxigénio, sendo extremamente agressivo ao catalisador em certas condições reacionais [37, 38]. Por outro lado, a reação indesejada que pode ser seguida é a dismutação do oxidante (rota da *catalase*) [39, 40]. No sentido de superar os problemas relativos à estabilidade do catalisador face ao H₂O₂, alguns estudos têm sido publicados [41, 42]. Porém, a grande maioria dos trabalhos busca contornar esta problemática através de condições reacionais onde o substrato se encontra em grande excesso em relação aos outros componentes da reação (oxidante, catalisador, co-catalisador) [43, 44].

O estireno ocupa uma posição importante na indústria química [45]; além disso, é um excelente substrato para estudar o mecanismo de reação de epoxidação. Esta olefina é oxidada por enzimas do citocromo P450 e por modelos sintéticos de metaloporfirinas [26, 46-48]. A conversão do estireno em seu epóxido não é uma reação limpa, já que produtos como fenilacetaldeído e benzaldeído são vulgarmente detectados neste tipo de conversão [47, 48], além de produtos oriundos da clivagem do epóxido [49].

Estudos mecanísticos sugerem que a reação pode seguir uma única etapa, assim como pode seguir uma reação em vários passos cujos intermediários originam os co-produtos. Normalmente, os intermediários considerados para explicar tais efeitos são radicais e carbocatiões, enquanto que as reações concertadas originam o epóxido de forma estereoespecífica (Figura 4.1). Epoxidação de estireno e seus derivados usando metaloporfirinas como catalisadores fornecem informações ricas concernentes ao mecanismo seguido. Como exemplo, derivados *para*-substituídos do estireno com grupos sacadores de eletrões aumentam a razão epóxido/aldeído, o que suporta a hipótese do

envolvimento de espécies intermediárias catiónicas (Figura 4.1, espécie III), tal como observado por Mansuy *et al.* em estudos empregando catalisadores do tipo heme e não-heme [50]. Entretanto, outros investigadores [51] acreditam que o fenilacetaldeído obtido resulta do rearranjo do epóxido *in situ* assistido pelo catalisador. Ao contrário das hipóteses anteriores, Collman *et al.* [30] observaram que a produção de fenilacetaldeído é constante com o tempo de reação, postulando que o epóxido e o correspondente fenilacetaldeído provêm de um intermediário comum, via uma cicloadição [$\pi 2_a + \pi 2_s$] (Figura 4.1, espécie I).

Estudos teóricos, empregando DFT, realizados por Shaik, Visser e Kumar, usando como modelo o composto I, que é o sistema do tipo $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ (protoporfirina IX) coordenado com o resíduo de cisteína, observaram a possibilidade de existir mais de uma espécie responsável por epoxidar a ligação C=C e postularam a Teoria do Multi-Estado de Reatividade (do Inglês, MSR – Multi-State Reactivity Theory). Esta teoria estabelece que, dependendo do catalisador, do substrato e das condições reacionais, espécies catiónicas e/ou radicalares podem coexistir e originar a distribuição de produtos observada (Figura 4.1, espécies II, III e IV) [47].

Existem vários estudos mecanísticos envolvendo catalisadores metaloporfirínicos como modelos biomiméticos. Os derivados mais estudados neste sentido são aqueles cujas estruturas porfirínicas se enquadram dentro da chamada 2ª geração de catalisadores (como mencionado no Capítulo 1), sendo o exemplo mais peculiar o complexo de manganês da 5,10,15,20-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina. Raros são os estudos envolvendo ligandos porfirínicos cujo *meso*-substituintes sejam diferentes dos tradicionais fenil-substituídos ou do tipo piridina (ou piridínio). Nesta vertente, é de destacar o trabalho de Kobuke e colaboradores [52], que estudaram a eficiência catalítica de um complexo de ferro de um derivado porfirínico assimétrico contendo um substituinte do tipo imidazolil em reações de oxidação do 2,4,6-tri-*t*-butilfenol (TBPH) com ácido *peracético*. No mesmo ano de publicação do trabalho de Kobuke, o Grupo de Química Orgânica da Universidade de Aveiro publicou o primeiro estudo envolvendo o complexo de manganês de um derivado simétrico com substituintes imidazolínios em reações de oxidação de olefinas utilizando H_2O_2 como oxidante [53]. Estes dois trabalhos foram os pioneiros em empregar

substituintes contendo anéis heterocíclicos de cinco ligações nas posições *meso*-porfirínicas.

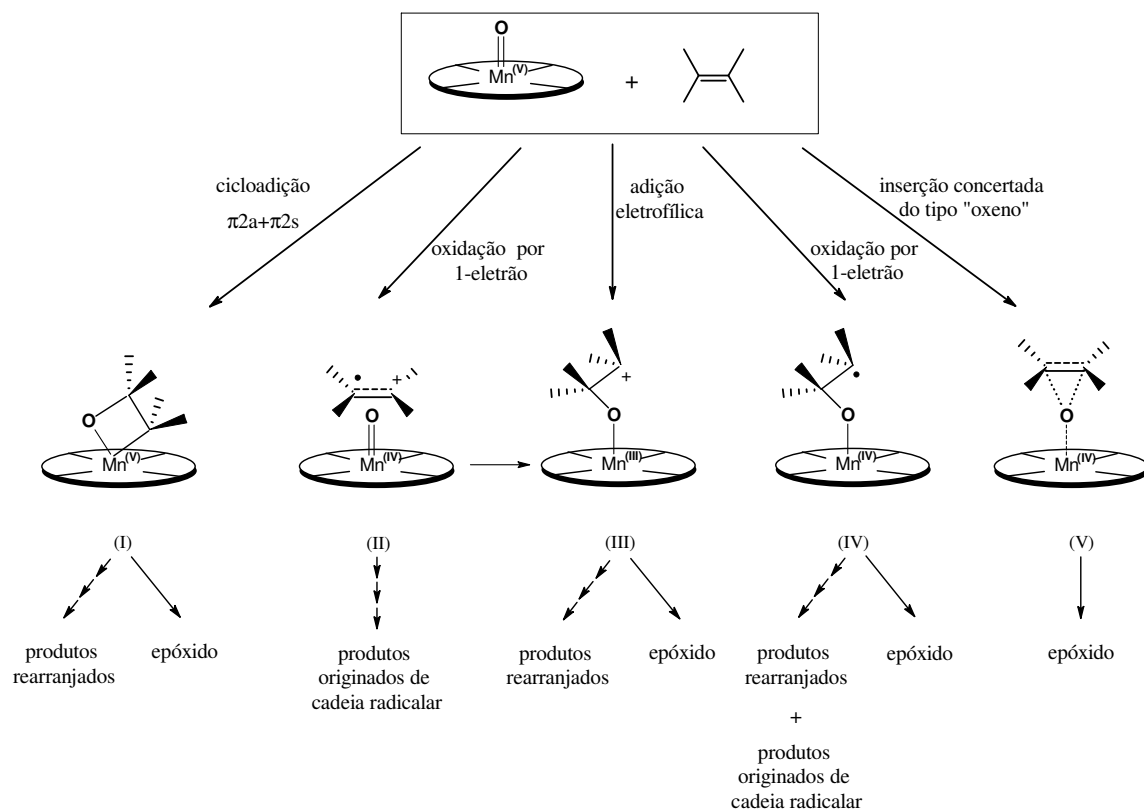


Figura 4.1 Possíveis intermediários formados durante uma reação de epoxidação de olefinas catalisada por metaloporfirinas de manganês (adaptado da referência [33]).

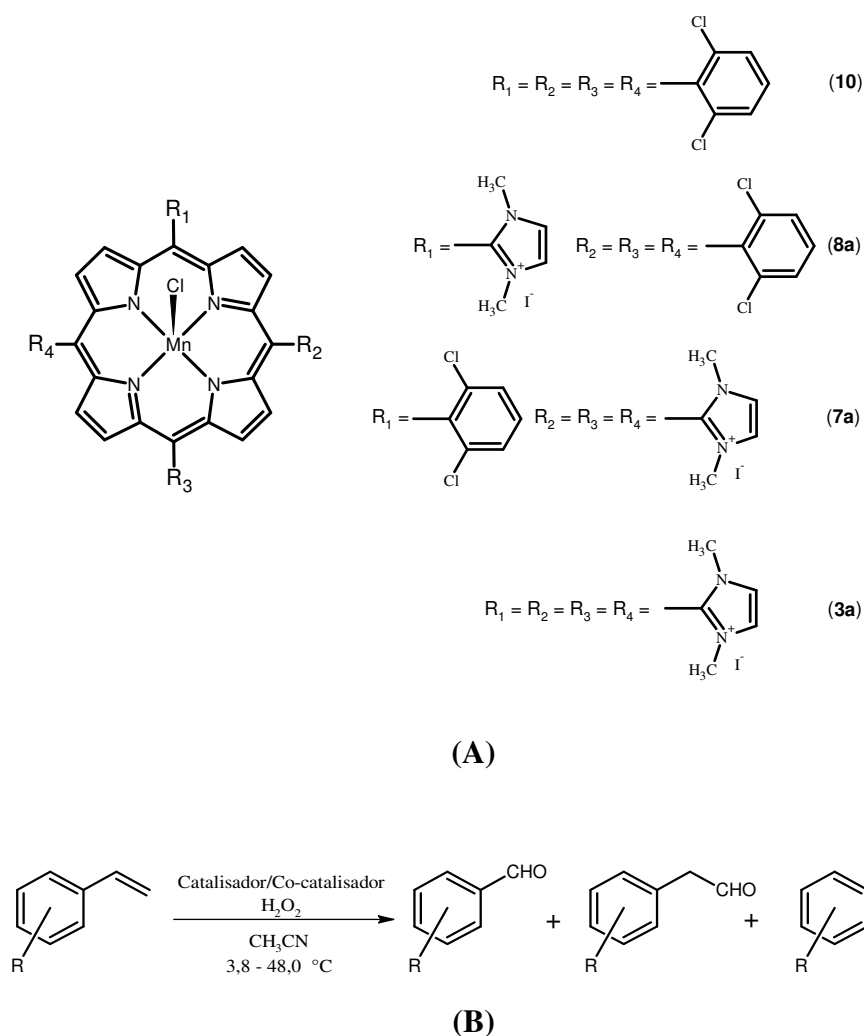
4.2 Parte A – Análise termodinâmica e mecanística em reações de oxidação catalisadas por metaloporfirinas de manganês simétricas e assimétricas

O estudo que segue descrito nesta Parte A, teve como objetivos:

- (a) aplicar metaloporfirinas de manganês, simétricas e assimétricas, em estudos catalíticos;
- (b) avaliar o efeito dos substituintes-*meso* em função da eficiência catalítica;
- (c) estimar os parâmetros termodinâmicos no estado de transição para a série de metaloporfirinas estudadas em reações de oxidação do estireno;

(d) obter informações mecanísticas das reações envolvendo o estireno e seus derivados em reações catalisadas pelas metaloporfirinas em estudo.

O Esquema 4.1-A apresenta as estruturas dos complexos de manganês das porfirinas que serão estudadas neste Capítulo. A síntese destes catalisadores já foi descrita no Capítulo 2. O Esquema 4.1-B apresenta o tipo de reação que será estudada neste Capítulo, assim como os produtos resultantes da oxidação.



Esquema 4.1 (A) Catalisadores usados neste estudo; (B) Transformações estudadas neste capítulo envolvendo a oxidação catalítica do estireno e seus derivados e os produtos observados.

4.2.1 Resultados e discussão

4.2.1.1 Condições catalíticas e mecanismo adotado

As condições catalíticas empregadas para realizar os estudos de oxidação das olefinas com o catalisador (**10**) fizeram uso do acetato de amónio como co-catalisador (fonte do quinto ligando), tal como usado anteriormente pelo Grupo de Química Orgânica de Aveiro [54]. Da mesma forma, as condições reacionais empregadas para o catalisador tetracatiónico, (**3a**) foram as mesmas anteriormente estabelecidas [53]. Para os catalisadores assimétricos, uma otimização prévia foi realizada através de ensaios de epoxidação do *cis*-cicloocteno. As melhores condições obtidas estão apresentadas na Tabela 4.1.

De acordo com a Tabela 4.1, pode-se observar que as similaridades estruturais refletem a mesma dependência com relação à natureza do co-catalisador. Para o catalisador assimétrico (**8a**), a presença do acetato de amónio mostrou ser necessária, dada a similaridade estrutural com o derivado simétrico (**10**). De forma análoga, a dependência de um ácido carboxílico como co-catalisador, no caso do derivado (**7a**), segue a mesma tendência, já que o complexo tetracatiónico (**3a**) é ativado na presença de um ácido carboxílico.

Enquanto o derivado mono-catiónico foi incapaz de fornecer conversões de 100% na epoxidação do *cis*-cicloocteno, o complexo tri-catiónico foi superiormente mais eficiente. No primeiro caso, o grupo imidazolínio afeta significativamente o centro metálico já que, após a adição do oxidante, uma banda espectroscopicamente resolvida aparece em torno de 415 nm no espectro de absorção, enquanto que a banda relativa ao estado inicial (~472 nm) desaparece quase que em sua totalidade. Já no segundo caso, um deslocamento batocrómico foi observado através do surgimento de uma banda a 446 nm, tal como observado no derivado simétrico tetra-catiónico. A próxima figura apresenta o espectro de absorção dos derivados assimétricos antes e depois da adição de H₂O₂.

Tabela 4.1. Resultados da epoxidação catalítica do *cis*-cicloocteno com H₂O₂ pelos complexos metaloporfirínicos de manganês ^(a).

Entrada	Catalisador	Co-catalisador (quantidade, mmol)	Tempo de reação, min	Razão Substrato/Catalisador	Estabilidade do catalisador, %	Epóxido obtido, %	Referência
1	(10)	NH ₄ CH ₃ CO ₂ (0,20)	45-60	600	59,7	100	[54]
2	(8a)	CH ₃ COOH/ NH ₄ CH ₃ CO ₂ (0,14:0,21)	90	300	79,8	84	Este trabalho
3	(7a)	C ₆ H ₅ COOH (0,28) (0,42)	75	600	56,7 40,0	100 100	Este trabalho
4	(3a)	CH ₃ COOH (0,42)	60-75	600	53,5	100	Este trabalho

(a) O oxidante foi adicionado em intervalos regulares a cada 15 minutos e cada alíquota corresponde a metade da concentração do substrato.

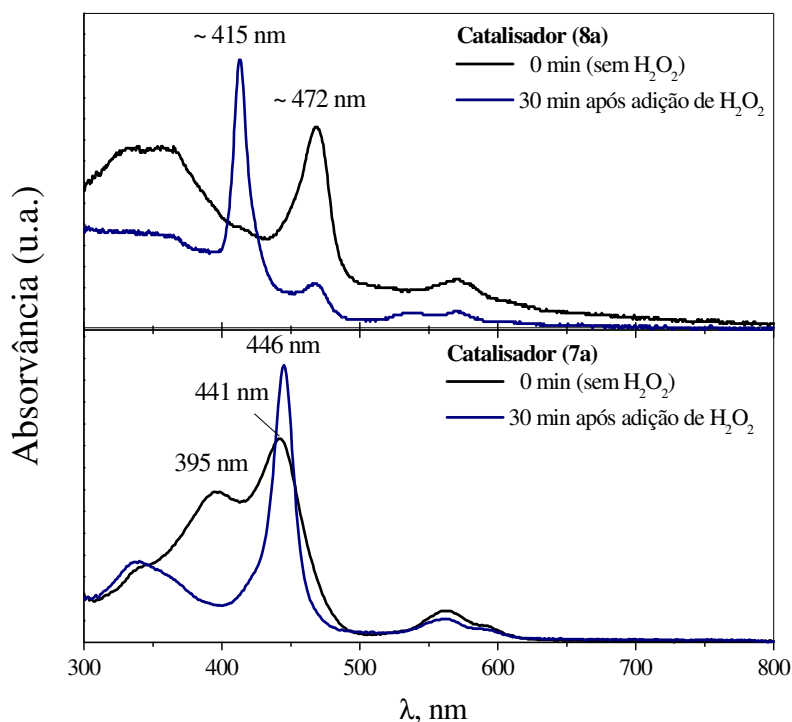


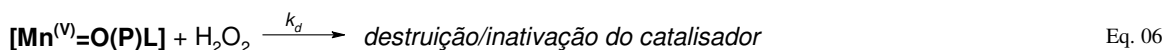
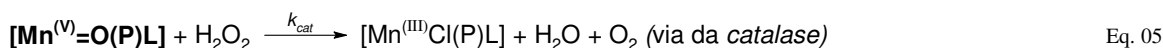
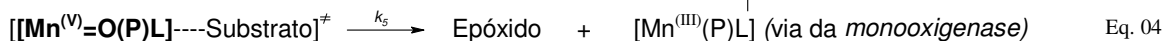
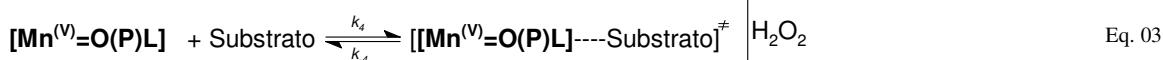
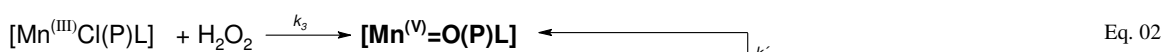
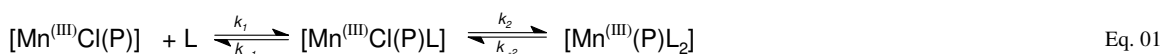
Figura 4.2. Espectro de absorção em CH_3CN dos derivados assimétricos metaloporfirínicos **(7a)** e **(8a)** antes e 30 minutos após a adição de H_2O_2 durante a reação de epoxidação do *cis*-cicloocteno.

Com relação à banda originada a uma maior frequência, observada nos casos do catalisador **(10)** e do catalisador **(8a)** (Figura 4.2), Groves realizou um estudo e assinalou essa banda como sendo uma espécie oxidada e inativa do catalisador, cujo centro metálico estaria em um estado Mn(IV) [28, 55, 56]. Analisando a razão entre as bandas inicial e final durante a epoxidação do *cis*-cicloocteno nas reações catalisadas por **(10)** e **(8a)**, observou-se que a razão $A_{425\text{nm}}/A_{475\text{nm}}$ é baixa no primeiro catalisador (espectro não apresentado), o que faz com que ele seja ativo por um longo tempo. Já a razão $A_{415\text{nm}}/A_{472\text{nm}}$ para o derivado mono-catiônico é alta, tornando-o inativo rapidamente (Figura 4.2), o que conduz à baixa conversão observada na Tabela 4.1.

Para os catalisadores tri- e tetra-catiônicos, observou-se apenas um ligeiro deslocamento batocrômico após a adição de oxidante, o que sugere que a espécie resultante é diferente da espécie formada no caso dos catalisadores **(10)** e **(8a)**.

Uma coincidência em todos os ensaios catalíticos foi que, em maior ou menor extensão, ocorre sempre a destruição do catalisador logo na primeira adição de oxidante, além de impedir que a reação alcance a máxima eficiência.

Compilando nossas observações, pode-se propor o seguinte esquema reacional mecanístico que deve ser seguido de acordo com nossas condições experimentais.



Conforme as equações acima apresentam, o oxidante (H_2O_2) irá reagir com o catalisador previamente coordenado ao co-catalisador (forma mono- e bis coordenada) e só a partir daí é que dá-se início à reação catalítica propriamente dita. Como, em todos os casos, a concentração de ligando é muito superior à concentração do catalisador, as equações que se seguem apresentam uma proposta cinética a partir da espécie monocoordenada do catalisador com o ligando (Eq. 01). Após esta espécie reagir com o peróxido de hidrogénio, ocorre a formação da espécie hipervalente $\text{Mn}(\text{V})=\text{O}$ do catalisador [57]. A partir desta espécie, a reação pode seguir distintos caminhos. A via da *monooxygenase* (Eq. 03 e 04) é a reação que procede da mesma forma que a observada para as reações catalisadas pelo citocromo P450 [3, 11, 12, 27, 58-61], sendo esta de maior interesse por se tratar de sistemas biomiméticos oxidativos. Outra reação que pode ter lugar está apresentada pela Eq. 05, via da *catalase*, que é a reação de dismutação do H_2O_2 normalmente efetuada por complexos de manganês [62] e especialmente por complexos de manganês de porfirinas catiónicas [14, 39]. Por fim, um processo irreversível que também ocorre é a destruição ou inativação do catalisador, reação apresentada pela Eq. 06.

Entender o mecanismo da ativação do oxigénio por estes modelos biomiméticos permite não só entender os princípios gerais da biocatálise como permite ainda, através dos resultados obtidos, desenvolver sistemas ainda mais organizados e o mais próximo possível dos sistemas enzimáticos [63].

Na tentativa de esclarecer a natureza deste intermediário, numa primeira avaliação, realizaram-se experiências a temperaturas diferentes em reações de oxidação do estireno catalisadas pelas metaloporfirinas apresentadas no Esquema 4.1-A. Numa segunda análise, realizaram-se experiências envolvendo a oxidação de derivados de estireno com a mesma série de catalisadores com o objetivo de se obter uma análise mecanística e obter maiores detalhes sobre o efeito do substituinte no estado de transição da reação catalítica.

Em ambos os estudos que se apresentam a seguir, o acompanhamento da reação foi realizado por cromatografia de gás e os dados de conversão do alceno oxidado (estireno e, num segundo estudo, seus derivados) foram tratados matematicamente através da Equação 26 que se encontra no Anexo deste Documento. Esta equação foi deduzida com base nas Equações 1-6, apresentadas anteriormente, e utilizando os princípios de reações conduzidas em situação de equilíbrio, onde a aproximação do estado estacionário pode ser aplicada.

4.2.1.2 Análise termodinâmica

De acordo com as condições catalíticas e as propostas mecanísticas, realizou-se uma sequência de ensaios de oxidação do estireno com H_2O_2 catalisada pelas metaloporfirinas sintetizadas variando-se a temperatura. A tabela a seguir apresenta os resultados obtidos para cada temperatura estudada e para cada catalisador testado.

A formação do epóxido, independentemente do catalisador utilizado, é o produto predominante da reação (> 79%). Em linhas gerais, a quantidade de epóxido aumenta com o aumento da temperatura para os catalisadores **(10)** e **(8a)**. Nas reações envolvendo estes dois catalisadores, o benzaldeído foi detectado como produto de reação. Para os outros catalisadores (tri- e tetracatiónicos), o mesmo perfil de distribuição de produtos foi observado com exceção do benzaldeído, que foi detectado em quantidade desprezível.

Tabela 4.2. Resultados da oxidação do estireno com H₂O₂ catalisada pelas metaloporfirinas estudadas, a diferentes temperaturas ^(a).

Entrada	Catalisador	Co-catalisador, mmol	Temperatura, °C (K)	Estabilidade do catalisador ^(b) , %		Conversão, %	Seletividade dos produtos, %		
				30 min	60 min		Benzaldeído	Fenilacetaldeído	Epóxido
1	(10) ^(c)	NH ₄ CH ₃ CO ₂ , 0,20	3,8 (276,95)	100	90	100	1,4±0,6	20,0±4,7	80,0±4,7
2			13,8 (286,95)	95,8	91,9	100	1,7±0,4	16,5±3,8	83,5±3,8
3			25,0 (298,15)	91,3	88,9	100	1,9±0,6	16,9±2,9	80,9±3,1
4			48,0 (321,15)	93,4	89,3	100	2,6±0,8	6,5±3,5	93,5±3,5
5	(8a) ^(d)	NH ₄ CH ₃ CO ₂ /CH ₃ CO ₂ H 0,21:0,14	3,8 (276,95)	95,9	86,9	87	2,0 ±0,8	20,6 ±2,2	79,4 ±2,2
6			13,8 (286,95)	100	100	96	2,0 ±0,3	17,6 ±1,9	82,4 ±1,9
7			25,0 (298,15)	93,8	72,5	73	2,3 ±0,1	6,9 ±3,5	93,1 ±3,5
8			48,0 (321,15)	76,5	70,6	65	1,6 ±0,7	8,3 ±2,3	91,7 ±2,3
9	(7a) ^(e)	C ₆ H ₅ CO ₂ H, 0,28	3,8 (276,95)	82,8	84,1	100	< 1	17,6 ±4,5	82,0 ±4,2
10			13,8 (286,95)	83,5	70,5	100	< 1	13,6 ±4,1	85,9 ±3,8
11			25,0 (298,15)	72,0	62,7	100	< 1	6,4 ±3,6	93,6 ±3,6
12			48,0 (321,15)	83,8	76,5	72	< 1	19,2 ±2,5	80,4 ±2,3
13	(3a) ^(f)	CH ₃ CO ₂ H, 0,42	3,8 (276,95)	83,7	82,9	100	< 1	20,9 ±4,4	79,1 ±4,4
14			13,8 (286,95)	95,0	76,3	100	< 1	19,2 ±6,0	80,8 ±6,0
15			27,0 (300,15)	72,6	56,5	100	< 1	18,4 ±6,7	81,4 ±6,5
16			45,0 (318,15)	71,0	46,8	70	1,4 ±1,3	17,6 ±4,0	82,4 ±4,0
17	(3a) ^(g)	C ₆ H ₅ CO ₂ H, 0,42	13,8 (286,95)	72,8	66,3	100	< 1	16,3 ±4,0	83,7 ±4,0
18			27,0 (300,15)	78,5	66,2	100	< 1	18,1 ±6,1	81,9 ±6,1
19			43,5 (316,65)	72,6	53,9	100	< 1	17,9 ±4,1	82,1 ±4,1

^(a) Condições: catalisador (0,5 μmol), substrato (0,15mmol), oxidante (H₂O₂ – 0,075 mmol/15 min); ^(b) Calculado pela integração da área de absorção; ^(c) Para este catalisador, acetato de amónio (0,20 mmol) foi usado como co-catalisador, tal como descrito anteriormente [54]; ^(d) Para este catalisador, todas as reações foram monitoradas até aos 120 minutos e um sistema tampão ácido foi empregado como co-catalisador (acetato de amónio/ácido acético – 0,21:0,14 mmol); ^(e) Para este catalisador, ácido benzoico (0,28 mmol – pKa 4,20) foi empregado como co-catalisador; ^(f) Para este catalisador, ácido acético (0,42 mmol – pKa 4,76) foi usado como co-catalisador, tal como descrito previamente [53]; ^(g) Nas entradas 17-19, o co-catalisador utilizado foi o ácido benzoico (0,42 mmol).

A origem do benzaldeído em reações de oxidação do estireno está normalmente associada a eventos radicalares, incluindo a participação do oxigênio molecular (por exemplo, *radical cage scape*). Para Nie *et al.* [64], em estudos de oxidação do estireno com O₂ na presença de TiO₂ e TiO₂-SiO₂, a formação do benzaldeído tem origem a partir de uma reação não-catalítica formando um endoperóxido na posição vinílica do estireno. A explicação encontrada pelos autores foi que o estireno reage com o catalisador (TiO₂), gerando uma espécie ativada que, por sua vez, origina o benzaldeído. Liu e colaboradores [65] realizaram uma série de experiências envolvendo a oxidação catalítica de olefinas (incluindo o estireno) por um derivado porfirínico de manganês e comprovaram que a formação do benzaldeído se dá via epóxido. Foi relatado ainda que o ajuste das condições reacionais pode levar à seletividade com relação a este composto, nomeadamente a presença de água na composição do solvente. Estes resultados são coincidentes com aqueles obtidos por Choudhary e colaboradores [66] em reações envolvendo a oxidação do estireno por materiais mesoporosos. A variação da temperatura e pressão foram os fatores principais na reação de conversão do estireno a benzaldeído em estudos de oxidação deste olefina catalisada por Mn(TPP)Cl [67]. Os autores propuseram que a formação do aldeído é resultado da reação entre a olefina e uma espécie radicalar do catalisador [67]. Na natureza, reações envolvendo a clivagem de ligação C-C são exemplos de reações catalisadas pelas enzimas da família do citocromo P450 [68], sendo a via mais atraente e menos perigosa do que a rota sintética convencional, a reação de ozonólise [69]. Acredita-se que a clivagem da ligação C-C ocorra através do 1,2-diol, originado pela abertura do epóxido em meio aquoso [65]. A proposta de clivagem C-C a partir do 1,2-diol é plausível e em concordância com estudos envolvendo a conversão do colesterol à pregnenolona catalisada por uma das enzimas da família do citocromo P450 (CYP11A) [68]. No entanto, estudos envolvendo enzimas do tipo heme (especificamente a CPO, CiP e MPO) apontam que as reações de epoxidação catalisadas por este tipo de enzimas ainda é matéria de intenso debate por ainda não apresentar um mecanismo definido [70].

A formação do fenilacetaldeído, normalmente designado por “aldeído rearranjado”, é um problema cuja origem ainda não está estabelecida. Para Bruice *et al.* [33], a formação deste co-produto tem origem na contribuição de uma espécie metálica hipervalente do tipo Mn(IV) formada após a ligação do substrato com o catalisador (tal como ilustra a Figura 4.1). Estes pesquisadores também concluíram que o complexo de transferência (ilustrado

pela Eq. 03) é a etapa determinante da reação, sendo este o passo responsável por formar a espécie Mn(IV), sendo de se considerar que outros fatores como o potencial de oxidação do substrato, a simetria e o tipo de catalisador, o oxidante e a propensão do substrato em sofrer rearranjos também constituem parâmetros que interferem na reação e alteram a distribuição dos produtos.

Ao contrário desta proposta, Shaik *et al.* [47, 71], em estudos envolvendo a oxidação do estireno pelo citocromo P450, acreditam que este aldeído é originado a partir de intermediários radicalares e catiónicos (Figura 4.1, espécies III e IV) que podem ser formados concomitantemente na reação a partir de misturas de estados eletrônicos do catalisador, podendo ainda originar um cenário multi-eletrônico. Groves *et al.* [72] e Assis *et al.* [41] encontraram resultados que reforçam a ideia de Shaik, principalmente no que diz respeito à formação de espécies do tipo radical, tal como ilustrado na Figura 4.1 (espécies II e IV).

Com o intuito de averiguar a origem do fenilacetaldeído, algumas experiências foram conduzidas a partir de duas diferentes aproximações. A primeira foi realizada empregando o 2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol (BHT), um conhecido supressor de radicais centrados no átomo de oxigénio [13], numa típica reação catalítica segundo as condições descritas para o derivado (**3a**). Dois testes foram realizados, sendo o primeiro com a relação molar estireno:5mol%BHT e o segundo com a relação estireno:50mol%BHT. No primeiro caso, o resultado obtido não apresentou nenhuma diferença na distribuição dos produtos e, no segundo teste, houve oxidação competitiva entre o estireno e o BHT, sendo registada uma conversão de 67,7% do estireno e de 89,1% do BHT (Figura 4.3). Além disso, no último teste, observou-se que a razão epóxido/fenilacetaldeído foi a mesma que nos testes realizados na ausência deste supressor.

Oxidação catalítica do estireno com H_2O_2 catalisada por **(3a)** na presença de BHT
(estireno: 50mol%BHT)

— $t = 0$ min
— $t = 60$ min

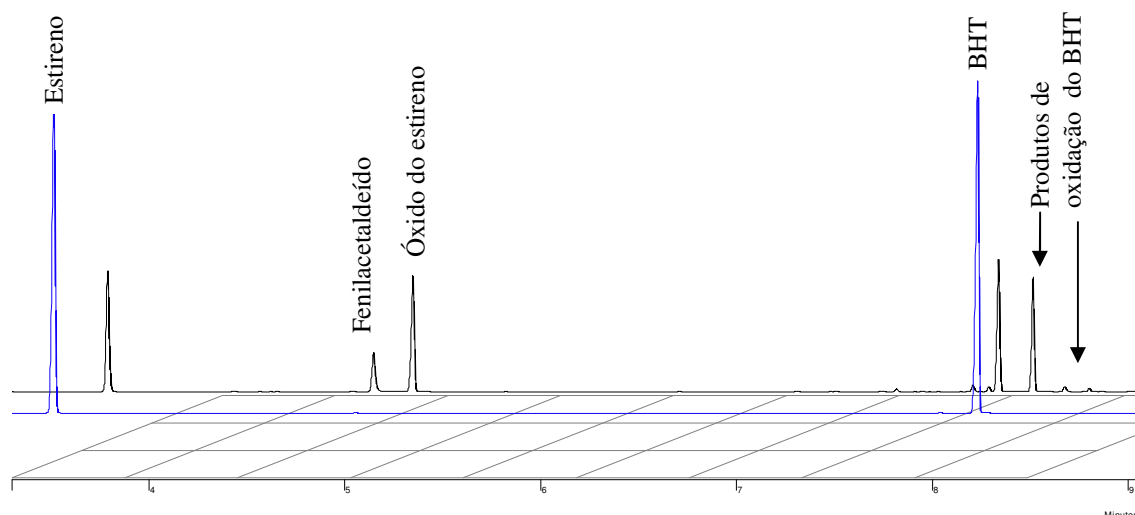


Figura 4.3 Cromatograma da oxidação catalítica do estireno com H_2O_2 catalisada pela **(3a)**, na presença de BHT (BHT = 50mol%estireno). A curva em azul é o cromatograma típico de uma reação no início ($t = 0$ min) e a curva em preto relata a reação a $t = 60$ min. As condições catalíticas utilizadas foram as mesmas descritas na Entrada 15 da Tabela 4.2.

Além dos ensaios envolvendo BHT, foi testada outra aproximação. Empregando as mesmas condições catalíticas descritas anteriormente para o teste com o BHT, preparou-se uma reação utilizando uma amostra comercial do epóxido do estireno (óxido de estireno; CAS: 96-09-3, Aldrich) como substrato a ser oxidado. Coincidentemente, a amostra comercial continha uma impureza de cerca de 3%, que corresponde exatamente ao fenilacetaldéido (confirmado através da análise em GC-MS). Mesmo com esta impureza, não houve consumo do epóxido durante o tempo de reação (esta reação foi monitorada até 60 minutos), o que indica que não há rearranjo do epóxido em solução, mesmo na presença do catalisador. A Figura 4.4 apresenta o cromatograma desta reação.

Óxido de estireno (0.15 mmol)

— dissolvido em 2 mL CH_3CN

Em reação de oxidação utilizando a condição catalítica do derivado (**3a**),

— em $t = 30$ min.

— em $t = 60$ min

— cromatograma da oxidação do estireno catalisada pelo derivado (**3a**), tal como descrito na Tabela 4.2, entrada 15 ($t = 60$ min).

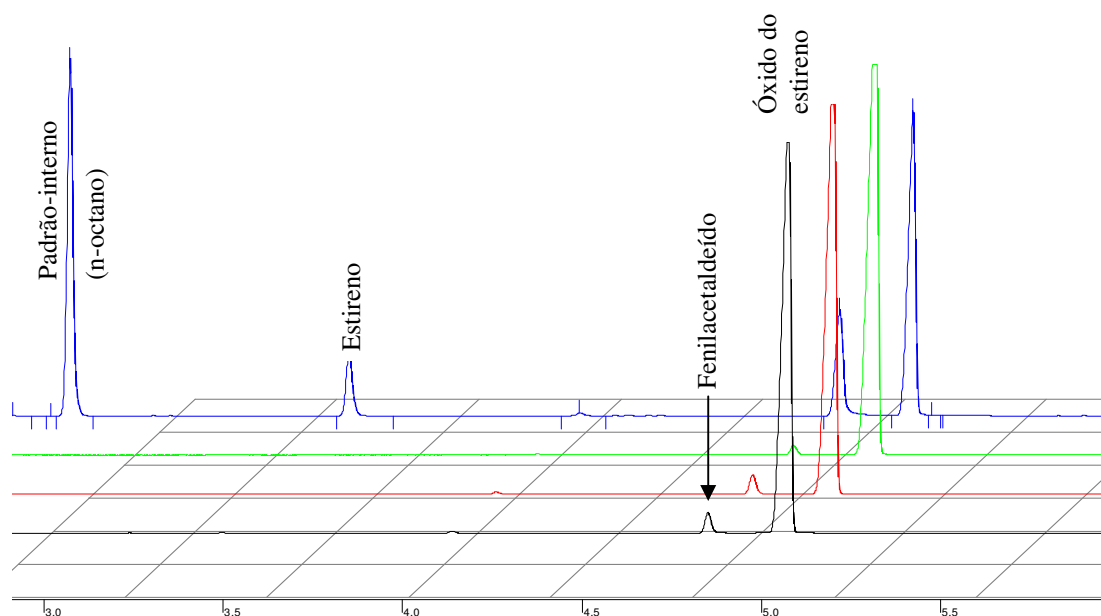


Figura 4.4. Cromatogramas apresentando a reação do óxido de estireno com H_2O_2 na presença de (**3a**). A linha a azul mostra o cromatograma típico obtido durante a reação catalisada de oxidação do estireno aos 60 minutos, nas mesmas condições catalíticas (tal como descrito na Tabela 4.2, entrada 15).

Além de uma ligeira alteração sobre a distribuição dos produtos, a variação da temperatura interfere na eficiência catalítica, já que pode preservar o catalisador ou acelerar sua desativação/destruição. De forma geral, quanto menor a temperatura, menor é a destruição/desativação do catalisador em questão. A Figura 4.5 apresenta os espectros eletrónicos dos catalisadores no início ($t = 0$ min) e aos 30 minutos de reação, a diferentes temperaturas.

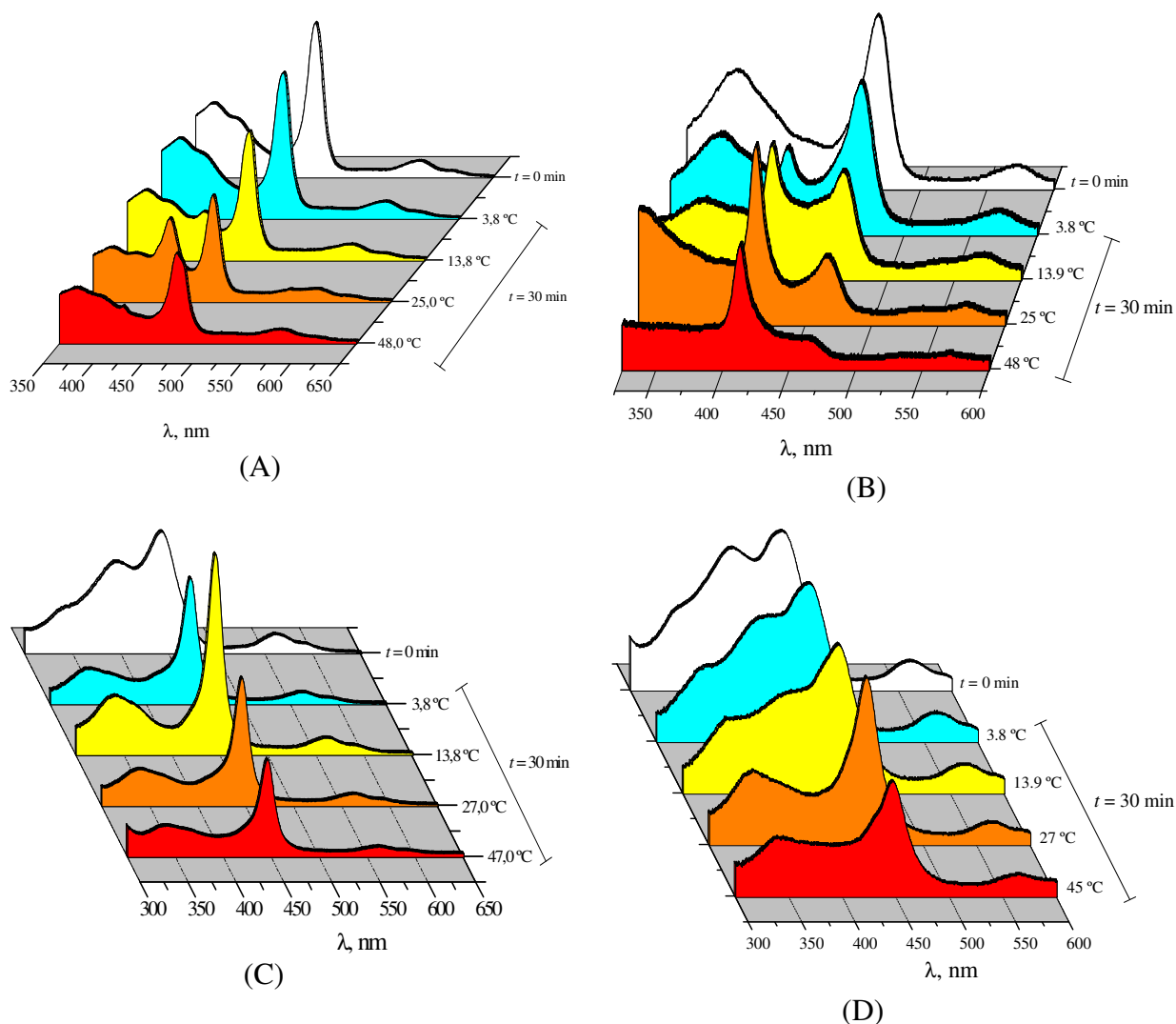
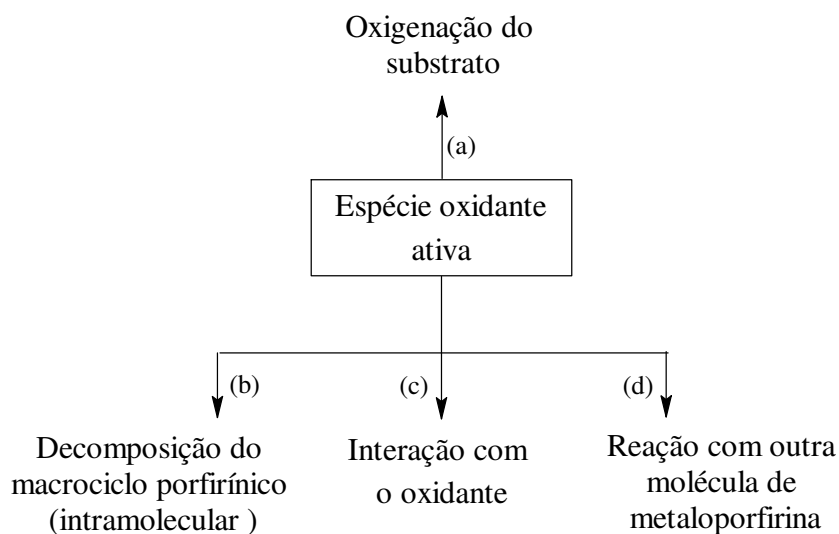


Figura 4.5. Alteração espectral observada na ausência ($t = 0$ min) e na presença de H_2O_2 ($t = 30$ min) na reação de oxidação do estireno catalisada pelas metaloporfirinas (A) (**10**), (B) (**8a**), (C) (**7a**) e (D) (**3a**), a diferentes temperaturas.

Na Figura 4.5-A e B, a razão entre as absorvâncias ($\sim 420\text{nm}/\sim 470\text{nm}$) torna-se um bom indicador para avaliar a integridade do catalisador, principalmente para o derivado (**8a**) cujos espectros estão apresentados na Figura 4.5-B. Quando esta razão é elevada (por exemplo, a 25°C e 48°C), a conversão do substrato é moderada, enquanto que a baixas temperaturas ($3,8^\circ\text{C}$ e $13,9^\circ\text{C}$), a conversão foi mais eficiente, ou seja, a razão $415\text{nm}/472\text{nm}$ é baixa (Tabela 4.2 – entradas 5-8). A baixa temperatura, reações indesejáveis são evitadas, designadamente a reação ilustrada na Eq. 06.

Nos casos apresentados pela Fig. 4.5-C e D, a diferença espectral não é tão pronunciada como observado no derivado mono-catiónico. Tomando como exemplo as variações observadas para o catalisador (**3a**) (Figura 4.5-D) a baixa temperatura (3,8 °C e 13,9 °C), o perfil da curva de absorção assemelha-se mais ao estado inicial do catalisador, enquanto que a 27 °C e a 45 °C há um pronunciado deslocamento batocrómico e concomitante destruição do catalisador (Tabela 4.2 – entradas 13-16). Além disso, nas reações a 27 °C e 45 °C, apesar da destruição pronunciada da espécie catalítica, uma melhor definição espectral é observada, podendo-se obter um espectro típico hipernormal de tipo-d de metaloporfirina, onde se pode ver a transição LMCT entre as orbitais $a_{2u}(\pi)$, $a_{1u}(\pi) \rightarrow e_g(d\pi)$ [73, 74].

Estudos relativos à estabilidade de metaloporfirinas foram reportados na literatura, acreditando-se que a degradação do catalisador pode ser provocada pelas condições reacionais, tal como apresentadas por uma das rotas descritas a seguir [37].



Esquema 4. 2. Possíveis rotas de degradação do catalisador em reações de oxidação.

Na presença de um excesso de substrato, a espécie oxidante ativa, que é eletrofílica, ataca preferencialmente a ligação dupla vinílica do substrato (Esquema 4.2(a) e Eq.04). Quando há um excesso de oxidante em relação ao substrato e ao catalisador, reações de degradação

(Esquema 4.2(b) e (c) e Eq. 06) e de dismutação (Esquema 4.2(c) e Eq.05) tomam lugar. Experiências envolvendo derivados ferroporfirínicos em reações de oxidação de olefinas com H_2O_2 mostraram que as reações incompletas são devidas a destruição do catalisador [75]. No presente estudo, as reações catalisadas pelo derivado **(8a)** não alcançaram a conversão total do estireno, especialmente devido à sua inativação. Já para o derivado tetracatiônico, a degradação do catalisador é o fator predominante (Tabela 4.2, entradas 13-16).

Com o objetivo de obter informação sobre a energética envolvida nestas transformações, estas reações foram monitoradas em intervalos regulares através da espectrofotometria de UV-Visível e GC. De acordo com o modelo reacional apresentado pelas Eq. 01-06 e pelo tratamento matemático desenvolvido e apresentado no Anexo, pode-se estimar os valores da constante de velocidade observada da reação (k_{obs} , em min^{-1}). O resultado deste tratamento pode ser visto, a título de exemplo, na Figura 1 do Anexo, para os catalisadores simétricos.

A partir dos valores estimados, recorreu-se à Equação de Eyring (Anexo, Eq. 27) [1, 76, 77] na tentativa de obter informações termodinâmicas sobre o estado de transição do sistema em estudo.

Os valores dos parâmetros termodinâmicos obtidos a partir deste tratamento estão apresentados na Tabela 4.3.

Tabela 4. 3. Parâmetros de ativação relativos à oxidação do estireno com H_2O_2 catalisada pelos derivados porfirínicos.

Entrada	Catalisador	ΔS^\ddagger , $\text{J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$	$-T.\Delta S^\ddagger^{(a)}$, kJ.mol^{-1}	ΔH^\ddagger , kJ.mol^{-1}	$\Delta G^\ddagger^{(a)}$, kJ.mol^{-1}
1	(10)	-158,0	47,1	33,2	80,3
2	(8a)	-260,4	77,6	5,3	82,9
3	(7a)	-390,3	116,4	-33,8	82,6
4	(3a)^(b)	-323,2	96,4	-14,7	81,7
5	(3a)^(c)	-323,6	96,5	-15,6	81,0

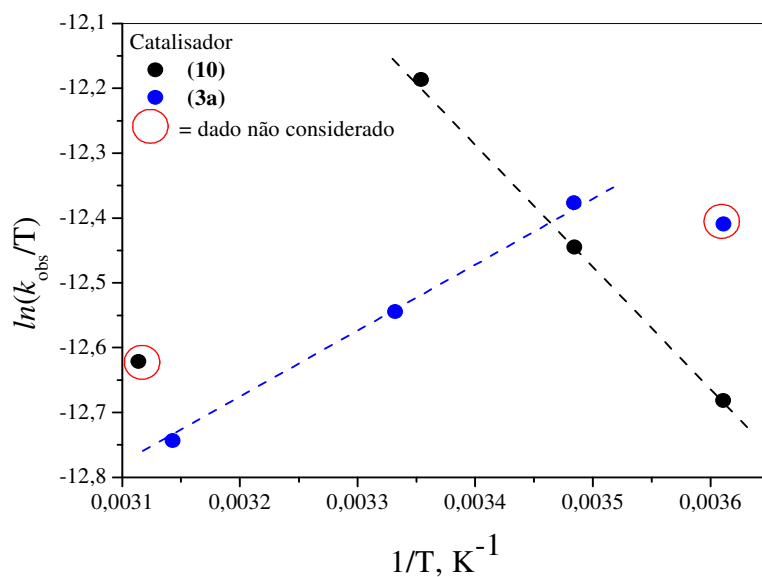
^(a) A 298 K; ^(b) com ácido acético (0,42 mmol) como co-catalisador; ^(c) com ácido benzoico (0,42 mmol) como co-catalisador.

Os valores de ativação obtidos (ΔS^\ddagger e ΔH^\ddagger), listados na Tabela 4.3, apresentam distintos sistemas para o processo de oxidação do estireno. Um primeiro sistema corresponde a processos endotérmicos ($\Delta H^\ddagger > 0$) que ocorrem quando os derivados **(10)** e **(8a)** são utilizados como catalisadores (Tabela 4.3, entradas 1 e 2). No segundo caso, ocorrem processos exotérmicos ($\Delta H^\ddagger < 0$) quando os derivados **(7a)** e **(3a)** são os catalisadores da reação (Tabela 4.3, entradas 3-5). Apesar das diferenças observadas na entalpia de ativação no caso dos catalisadores assimétricos (Tabela 4.3, entradas 2 e 3), observou-se um efeito de compensação do tipo entalpia-entropia, apresentando uma temperatura isocinética [78] de 300,9 K (~ 28,0 °C). Este tipo de efeito está descrito na literatura [79], principalmente em estudos envolvendo efeito de ligando [80] e de ligação ao substrato [81] utilizando enzimas mutantes da família do citocromo P450. No estudo que se apresenta, o efeito de ligando é nulo pois os mesmos valores de ativação foram estimados quando se alterou o co-catalisador de ácido acético para ácido benzoico (Tabela 4.3, entradas 4 e 5). Foi verificado que o efeito do co-catalisador está relacionado apenas com a integridade do catalisador, permitindo-o, neste caso, alcançar a conversão de 100% da olefina, mesmo a elevada temperatura (Tabela 4.2, entradas 16 e 19). Mesmo quando se altera o co-catalisador na reação catalisada pelo derivado **(3a)**, a reação passa por uma etapa de libertação de energia. Nos casos onde o processo é exotérmico, duas propostas mecanísticas podem explicar este comportamento, são elas:

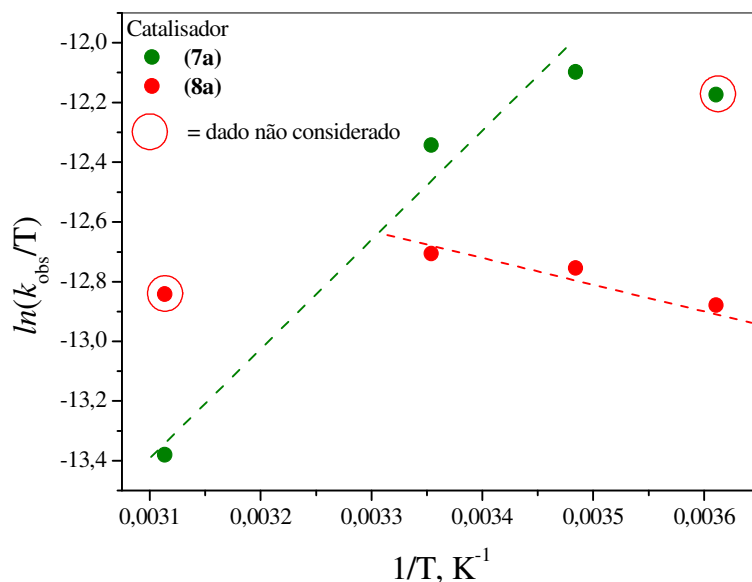
- i) inicialmente, a reação pode gerar um complexo entre o catalisador e a olefina, através de um processo exotérmico. Este complexo pode retroceder ou seguir para a formação do(s) produto(s). A formação do(s) produto(s) consiste na etapa determinante e, certamente, a barreira de energia para este passo é maior que a do complexo ativado ou do seu retrocesso aos reagentes; porém, a formação do(s) produto(s) é entalpicamente favorável.
- ii) a segunda possível explicação vem da hipótese de que a reação se processa de forma concertada com uma energia de ativação “aparente” resultante de uma barreira energética dominada por um termo entrópico fortemente negativo, o que faz com que a barreira energética total seja negativa, justificando assim a redução na constante de velocidade com o aumento da temperatura [82], tal como observado nas Figura 4.6 para os catalisadores tri- e tetra-catiónico.

Por outras palavras, a entalpia de ativação negativa observada pode ser atribuída a um melhor efeito de solvatação causado pelo solvente (CH_3CN) e pela água que é gerada no meio (co-produto do oxidante), conduzindo a espécie cataliticamente ativa a um *plateau* energético inferior, gerando um ambiente molecular mais bem organizado (favorecendo, assim, a redução observada na entropia de ativação). Este efeito é esperado já que se trata dos catalisadores com o maior número de cargas (Esquema 4.1-A). Na sequência, a ligação do substrato ao catalisador também se dá de forma exotérmica, contribuindo ainda mais para a redução da barreira energética (energia livre). A transferência do átomo de oxigénio para a olefina é um processo endotérmico, já que há ligações a serem formadas, mas sem contribuírem o suficiente para originar uma entalpia de ativação total positiva. Embora isso seja uma proposta especulativa, ela coincide com algumas observações feitas por Curet-Arana *et al.* [83] num trabalho computacionalmente assistido envolvendo um modelo de metaloporfirina de manganês em epoxidação de olefinas e também com o resultado obtido por Khenkin *et al.* em estudos de oxidação de olefinas catalisada por Mn-POM [84]. Em ambos os trabalhos, os autores empregaram cálculos de DFT e consideraram o efeito de cruzamento de spin para explicar os parâmetros de ativação observados. Não obstante, Groves *et al.* estudaram o comportamento dos complexos hipervalentes de oxo-manganês(V) dos isómeros *meso*-tetraquis(2- e 4-metilpiridínio) porfirina (espécies $[\text{Mn}(\text{V})=\text{O}(\text{2TMPyP})]$ e $[\text{Mn}(\text{V})=\text{O}(\text{4TMPyP})]$, respectivamente) e observaram diferenças na reatividade entre estes isómeros, atribuindo-as aos efeitos de cruzamento de spin [36]. Por analogia, o mesmo autor estudou o mesmo derivado tetracatiónico aqui descrito e concluiu que, a baixo pH, o efeito de cruzamento de spin torna-se predominante, facilitando o processo de transferência do oxigénio [85]. Este efeito encontra-se descrito para outros metalocomplexos porfirínicos [25, 28, 36, 84-88].

Os parâmetros de ativação estimados para o derivado (**10**) estão em excelente concordância com valores reportados por Nam *et al.* [57] em reações de oxidação do tioanisol catalisada por este mesmo derivado. Collman *et al.* [26] obtiveram valores dos parâmetros de ativação similares em estudos envolvendo a oxidação do *cis*-cicloocteno quando catalisada pelo derivado $\text{Mn}(\text{TPFPP})\text{Cl}$.



(A)



(B)

Figura 4. 6. Relação de Eyring obtida na oxidação catalítica do estireno com H_2O_2 para (A) catalisadores simétricos e (B) catalisadores assimétricos.

Ao contrário dos derivados de manganês, os complexos ferro-porfirínicos são conhecidos por promoverem reações mais rápidas. Do ponto de vista termodinâmico, isso reflete-se na redução da energia livre do estado de transição. A reação de oxidação do ciclo-hexeno catalisada pelo intermediário gerado *in situ* $[\text{Fe}(\text{IV})=\text{O}(\text{TMP})]^{+\bullet}$ forneceu valores distintos nos parâmetros de ativação para a formação do epóxido e para a hidroxilação alílica. Para o

epóxido, por exemplo, os valores reportados dos parâmetros de ativação foram $\Delta H^\ddagger = 33,6 \text{ kJ.mol}^{-1}$ e $\Delta S^\ddagger = -101,2 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$ [89], sendo a entalpia o fator responsável pelo processo de epoxidação, tal como observado para os derivados **(10)** e **(8a)** (Tabela 4.3, entradas 1 e 2).

O catalisador **(10)** é um dos mais estudados derivados metaloporfirínicos em reações de oxidação de alcenos e de alcanos. A alteração na estrutura deste derivado feita pela substituição de um grupo 2,6-diclorofenilo por um grupo 1,3-dimetilimidazolínio (resultando no catalisador mono-catiônico) parece perturbar as suas propriedades, já que a sua eficiência catalítica e os parâmetros de ativação diferem significativamente (Tabela 4.3 e Figura 4.6-A e B). Apesar da redução observada na entalpia de ativação da reação de oxidação quando catalisada pelo derivado mono-catiônico, a tendência permanece a mesma que já descrita para outros sistemas catalíticos empregando metaloporfirinas [26, 89].

Quanto maior o grau de substituição no macrociclo porfirínico por grupos imidazolínios, menor é a entalpia de ativação estimada nas reações. Essa tendência é incomum entre os derivados tri- e tetra-catiônicos e tal diferença pode ser atribuída à diferente simetria entre estes dois catalisadores, sendo o **(7a)** uma espécie de simetria C_{2v} e o **(3a)** uma espécie de simetria D_{4h} .

De forma a ilustrar os fatores que governam a reação de oxidação do estireno catalisada pelos derivados do Esquema 4.1-A, a Figura 4.7 apresenta, de forma esquemática, os parâmetros termodinâmicos relativos a cada sistema catalítico.

Torna-se evidente, a partir da Figura 4.7, que a reação segue caminhos distintos dependendo do catalisador utilizado. A entalpia de ativação torna-se o parâmetro que rege o caminho percorrido quando as reações são catalisadas pelos derivados **(10)** e **(8a)**. Quando a mesma reação é catalisada pelos derivados **(3a)** e **(7a)**, o termo entrópico torna-se a força motriz para conduzir a oxidação.

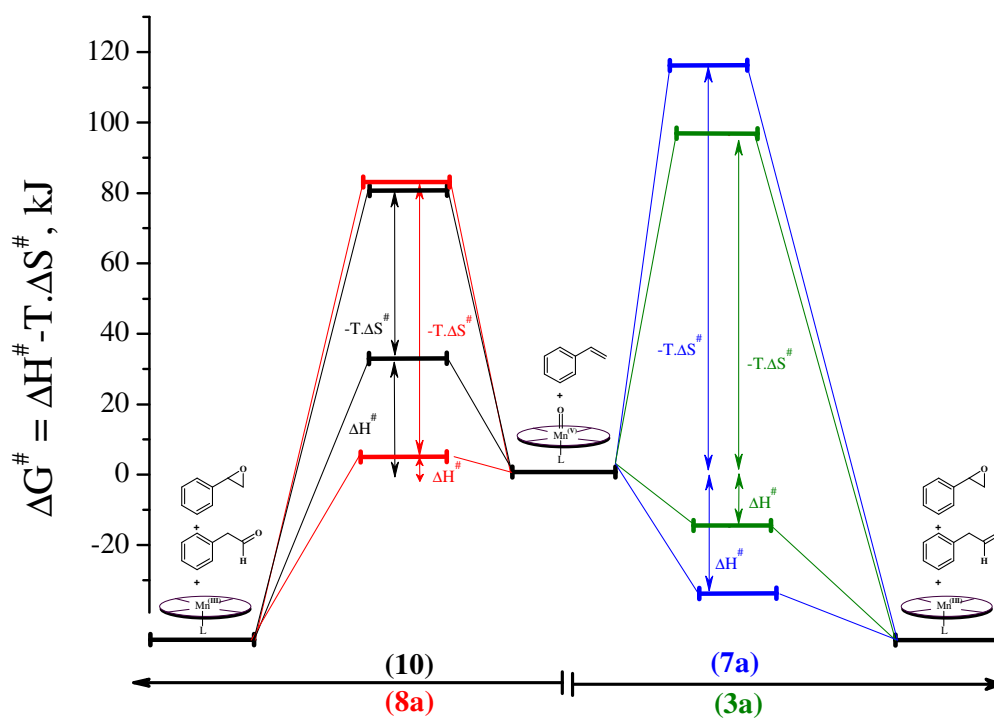
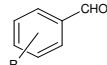
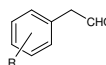
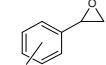
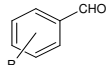
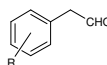
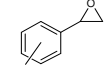
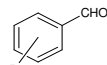
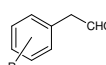
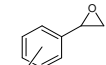
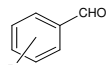
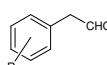
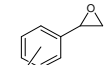


Figura 4. 7. Vista do perfil energético no estado de ativação relativo à oxidação do estireno com H_2O_2 catalisada pelos complexos porfirínicos de manganês. O erro máximo calculado nestas medidas é de aproximadamente 5%.

4.2.1.3 Análise Mecanística - Estudos de Hammett

De forma a complementar o estudo termodinâmico realizado anteriormente, decidiu-se realizar a oxidação catalítica de derivados fenil-substituídos do estireno (Esquema 4.1-B e Tabela 4.4) à temperatura ambiente ($25\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$) e na presença do mesmo conjunto de catalisadores (Esquema 4.1-A). Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 4.4.

Tabela 4.4. Oxidação do estireno e derivados com H₂O₂ catalisada pelos derivados metaloporfirínicos apresentados no Esquema 4.1-A.

Catalisador	(10) ^(a)				(8a) ^(b)			
	Conversão do substrato, %				Conversão do substrato, %			
R-Estireno								
<i>p</i> -Me	100	2,9 ± 0,8	41,2 ± 10,6	57,4 ± 10,4	85,7	2,8 ± 0,1	21,8 ± 4,8	78,2 ± 4,8
H	100	1,9 ± 0,6	16,9 ± 2,9	80,9 ± 3,1	82,8	2,3 ± 0,1	6,9 ± 3,5	93,1 ± 3,5
<i>p</i> -F	100	2,4 ± 0,4	19,5 ± 6,9	80,5 ± 6,9	88,4	2,4 ± 0,2	16,9 ± 2,8	83,1 ± 2,8
<i>p</i> -Cl	99,2	1,4 ± 0,7	16,9 ± 4,1	83,1 ± 4,1	83,0	2,0 ± 0,3	15,2 ± 5,8	84,8 ± 5,8
<i>p</i> -AcO	100	2,2 ± 0,6	44,7 ± 9,7	55,3 ± 9,7	96,1	1,1 ± 0,6	26,2 ± 7,1	73,8 ± 7,1
<i>m</i> -NO ₂ ^(e)	100	< 1	< 1	99,9 ± 0,2	35,8	< 1	1,5 ± 1,0	98,5 ± 1,0
<i>p</i> -NO ₂ ^(e)	100	0	0	100	77,0	0	0	100
Catalisador	(7a) ^(c)				(3a) ^(d)			
	Conversão do substrato, %				Conversão do substrato, %			
R-Estireno								
<i>p</i> -Me	100	< 1	16,9 ± 3,7	83,1 ± 3,7		< 1	47,4 ± 10,3	52,5 ± 10,2
H	100	< 1	6,4 ± 3,6	93,6 ± 3,6	100	< 1	18,4 ± 6,7	81,4 ± 6,5
<i>p</i> -F	100	< 1	21,1 ± 3,1	78,9 ± 3,1	100	< 1	24,6 ± 5,8	75,0 ± 5,6
<i>p</i> -Cl	100	< 1	11,7 ± 4,4	88,3 ± 4,4	100	< 1	25,8 ± 9,1	74,2 ± 9,1
<i>p</i> -AcO	100	1,4 ± 0,8	24,0 ± 6,3	76,0 ± 6,3	100	0	47,4 ± 7,7	52,6 ± 7,7
<i>m</i> -NO ₂ ^(e)	100	< 1	< 1	99,1 ± 0,9	61,9	1,4 ± 0,1	< 1	98,0 ± 0,2
<i>p</i> -NO ₂ ^(e)	97,4	0	0	100	81,0	0	0	100

Condições: Volume da reação – 2,0 mL, catalisador (0,5x10⁻⁶ mol), substrato (0,15x10⁻³ mol) e H₂O₂ (0,075x10⁻³ mol/15 min). Todas as reações foram executadas sob atmosfera normal e à temperatura ambiente (25 ± 2 °C). (a) co-catalisador: NH₄CH₃CO₂ – 0,20 mmol; (b) NH₄CH₃CO₂ – 0,21 mmol + CH₃COOH – 0,14 mmol; (c) C₆H₅-COOH – 0,28 mmol; (d) CH₃COOH – 0,42 mmol; (e) reação executada até 120 minutos enquanto que as demais reações foram executadas até aos 90 minutos.

A partir das experiências de oxidação dos derivados de estireno, recorreu-se à análise de Hammett [90-92], onde a correlação ρ foi obtida (Eq. 28, Anexo).

A Figura 4.8 apresenta a melhor correlação obtida para cada catalisador estudado a partir de dados selecionados da Tabela 4.4.

Os resultados obtidos mostram que a razão epóxido/fenilacetaldeído sofre uma variação de acordo com o substituinte no anel do estireno, mas a velocidade de consumo do substrato é aproximadamente a mesma, sugerindo que essa taxa é independente do efeito do substituinte. Vale ressaltar a influência da simetria do catalisador sobre a relação epóxido/fenilacetaldeído. Em geral, nas reações oxidativas catalisadas pelos derivados simétricos (**10**) e (**3a**), observou-se que a relação epóxido/fenilacetaldeído foi semelhante e dependente do substrato a oxidar. Uma situação análoga foi observada para os derivados assimétricos (**8a**) e (**7a**) em que, regra geral, houve uma maior preferência para a formação do epóxido (Tabela 4.4).

Os valores de ρ obtidos através da análise convencional proposta por Hammett para a oxidação do estireno e derivados na presença das metaloporfirinas estão em excelente concordância com valores já reportados na literatura [26, 33, 93]. Os valores aqui descritos (entre -0,15 e -0,61) indicam que não há uma significativa separação de carga no estado de transição, sugerindo que intermediários catiónicos não devem ser formados predominantemente durante o processo de oxidação.

Valores de ρ próximos de zero sugerem que o mecanismo de oxidação envolve mais de uma etapa, sendo que o passo de ligação do catalisador ao substrato não deve ser o determinante. Excluindo os derivados nitrados (*meta*- e *para*-nitroestireno), as restantes olefinas exibem velocidades de consumo muito próximas, exemplificado na Figura 4.9 para os derivados assimétricos (**7a**) e (**8a**), o que reforça a hipótese que a ligação a cada substrato não é o passo determinante com tais substratos (Tabela 4.5).

Com exceção do derivado *m*-nitroestireno, a taxa de consumo inicial na Figura 4.9-A é praticamente a mesma. Após 45 minutos, a degradação do catalisador torna-se mais pronunciada, afetando a velocidade da reação. Igualmente observado na Figura 4.9-B, a

velocidade da reação é muito similar para todos os substratos oxidados ao longo de toda a reação, com exceção dos derivados nitrados.

A Tabela 4.5 apresenta os valores de velocidade de reação calculados a partir dos dados experimentais tratados pela Eq. 26 (Anexo).

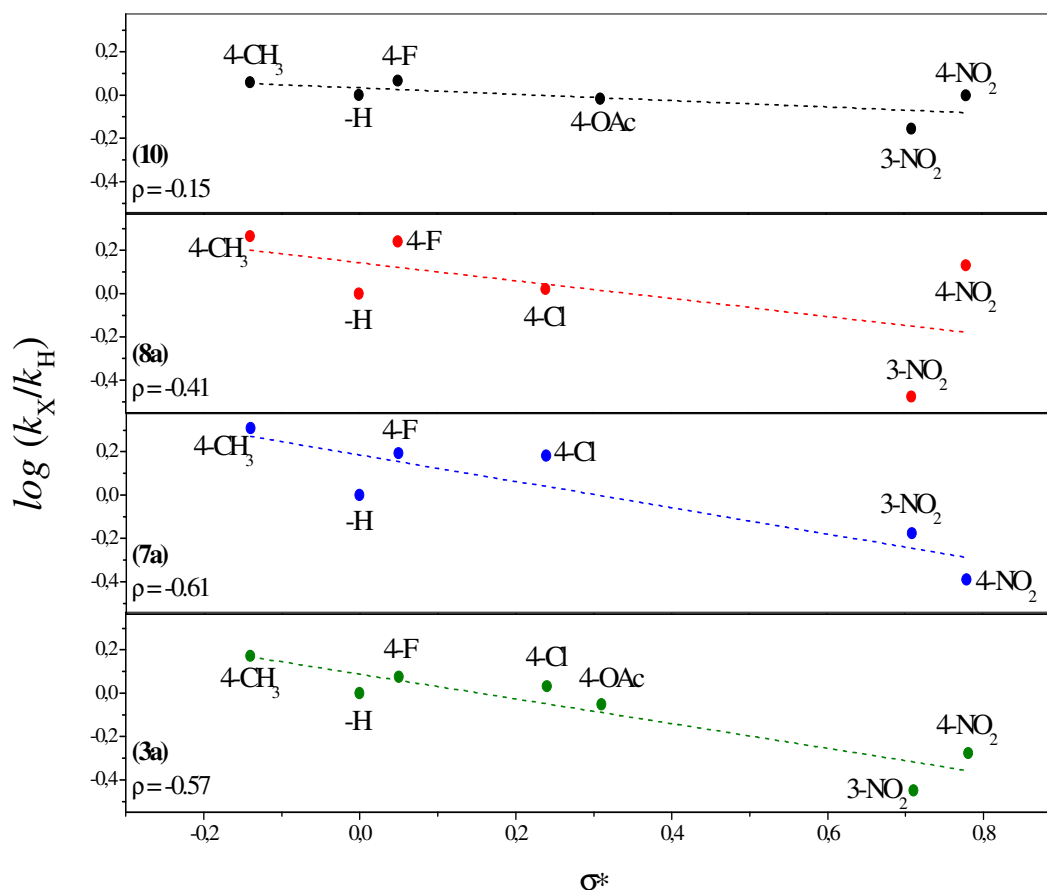


Figura 4. 8. Relação de Hammett obtida para a reação de oxidação do estireno e seus derivados com H₂O₂ catalisada pela série de metaloporfirinas apresentadas no Esquema 4.1-A.

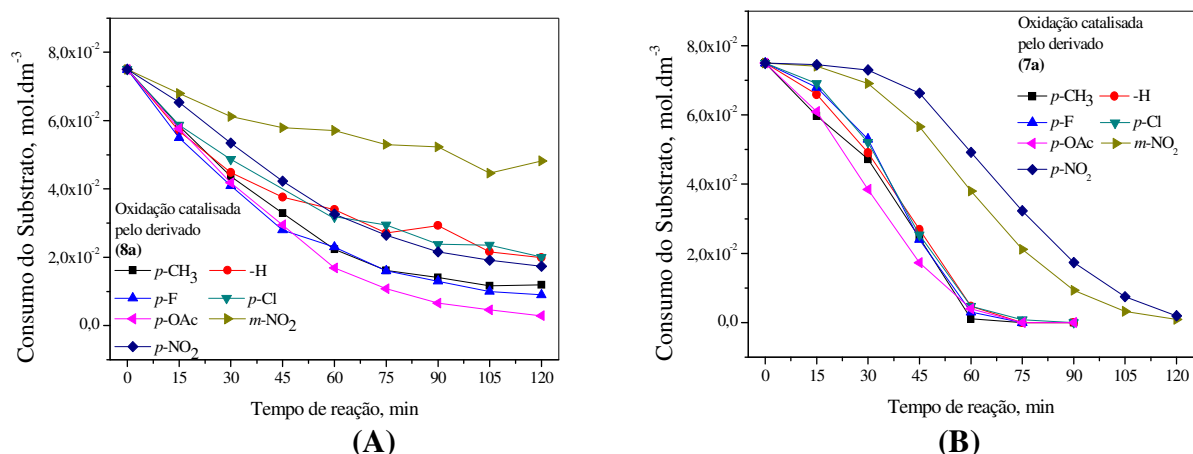


Figura 4. 9. Consumo dos substratos durante a reação de oxidação catalítica empregando (A) catalisador (8a) e (B) catalisador (7a).

Tabela 4. 5. Valores experimentais* da constante de velocidade ^(a), k_{obs} , e a relação ^(a) $\log(k_X/k_H)$ obtidas através das reações de oxidação com H_2O_2 catalisadas pelas metaloporfirinas em estudo.

<i>R</i> -Estireno	σ^*	(10)		(8a)		(7a)		(3a)	
		k_{obs}	$\log(k_X/k_H)$	k_{obs}	$\log(k_X/k_H)$	k_{obs}	$\log(k_X/k_H)$	k_{obs}	$\log(k_X/k_H)$
<i>p</i> -Me	-0,14	0,05491	0,05819	0,02115	0,26569	0,04486	0,30821	0,04537	0,17300
-H	0	0,04802	-0,00003	0,01147	-0,00012	0,02206	0,00004	0,03046	0,00003
<i>p</i> -F	0,05	0,05594	0,06627	0,01998	0,24102	0,03433	0,19211	0,03629	0,07607
<i>p</i> -Cl	0,24	0,06435	0,12711	0,01201	0,01983	0,03355	0,18208	0,03277	0,03168
<i>p</i> -OAc	0,31	0,04609	-0,01777	0,02688	0,3699	0,04196	0,27923	0,02701	-0,05221
<i>m</i> -NO ₂	0,71	0,03349	-0,15648	0,00383	-0,47589	0,01468	-0,17688	0,01082	-0,44961
<i>p</i> -NO ₂	0,78	0,04769	-0,00298	0,01546	0,12978	0,00896	-0,39136	0,01612	-0,27647

* Os resultados apresentados são valores médios de, pelo menos, três experiências idênticas. O desvio padrão máximo calculado foi de 10%. ^(a) k_X é o valor de k_{obs} para o estireno em questão e k_H é o k_{obs} para o estireno não substituído.

Comummente, o mecanismo concertado é sempre o primeiro modelo invocado para explicar os baixos valores de ρ obtidos, tal como ocorre em reações pericíclicas (do tipo Diels-Alder). Também são considerados os efeitos de reações em multi-etapas, nas quais os valores de ρ se cancelam [94-96] e os efeitos de estabilização de ligandos. Relativamente às reações em multi-etapas, estudos de Hammett envolvendo Ru-porfirinas em oxidação de derivados de estireno mostraram que os estados de transição diferem

quando os substituintes são $-\text{CH}_3$, $-\text{H}$ e $-\text{Cl}$ e quando o substituinte é $-\text{OCH}_3$. É esperado, no primeiro caso, um mecanismo concertado, enquanto que no último caso, um intermediário catiónico poderá explicar a quantidade do correspondente fenilacetaldeído registado [68]. O efeito de estabilização por ligandos (co-catalisadores) foi demonstrado em reações catalisadas por Fe-porfirinas [97, 98]; porém este efeito é mais evidente em reações catalisadas por Mn-porfirinas já que, para este tipo de catalisador, o efeito do co-catalisador (ligando) é muito mais pronunciado por auxiliar a formação e estabilização da espécie oxidante eletrofílica gerada *in situ* [99-101]. No entanto, este tipo de efeito não foi observado nas reações de oxidação do estireno catalisadas pelo derivado tetracatiónico, tal como mostrado na Tabela 4.2 (entradas 14-17), quando o co-catalisador foi trocado de ácido acético para ácido benzoico.

A análise de distribuição de produtos não pode ser interpretada usando apenas os efeitos indutivos (sacadores ou dadores de elétrons) causados pelos substituintes, tal como está postulado convencionalmente na teoria de Hammett. Por exemplo, nas oxidações do *meta*- e *para*-nitroestireno, somente o correspondente epóxido foi produzido tal como é esperado numa transferência de oxigénio do tipo “oxeno”, enquanto que na oxidação do *para*-metilestireno, uma considerável quantidade do correspondente fenilacetaldeído foi observada (Tabela 4.4). Comparando com o estireno não substituído, a razão epóxido/fenilacetaldeído obtida nas reações envolvendo o *para*-fluoroestireno e o *para*-cloroestireno são similares quando catalisadas pelos derivados simétricos. Nestes casos, o então chamado efeito indutivo é menos pronunciado que o efeito de ressonância. Já na oxidação do *para*-acetoxiestireno, diferentes comportamentos foram observados dependendo do catalisador utilizado (a IUPAC recomenda cuidado com os valores de Hammett (σ^*) postulados para este substituinte [91]). O comportamento deste substrato, nalguns casos, apresenta o efeito de ressonância predominante sobre o efeito indutor. Para os catalisadores simétricos, a oxidação deste derivado do estireno forneceu uma relação epóxido/fenilacetaldeído muito próxima do observado na oxidação do *para*-metilestireno, que é um fraco indutor eletrónico (Tabela 4.6).

Um intermediário hipotético fora reportado para reações de oxidação catalisadas por Fe-porfirinas com o intuito de explicar o passo de geração do epóxido e de formação do fenilacetaldeído [72]. Tal observação sugere que a formação do produto é extremamente

dependente da natureza do substituinte, sendo este passo a etapa determinante em termos da seletividade da reação.

Com o propósito de entender o efeito causado pelo substituinte sobre a posição vinílica, adquiriu-se os espectros de ^1H e ^{13}C do estireno e seus derivados. Quando comparado com o estireno, não há um pronunciado deslocamento químico nem nos carbonos nem nos hidrogénios vinílicos (α e β) para a maioria dos derivados, tal como apresenta a Tabela 4.6. Assim, esta análise não forneceu nenhum resultado conclusivo.

Isto indica que, uma vez formado o complexo entre o catalisador ativo e a olefina, a ligação π do grupo vinilo será clivada e, só após esta etapa, o efeito do substituinte governará a seletividade da reação. De facto, uma combinação de efeitos (indutivos e de ressonância) causados pelos substituintes influenciará a formação do epóxido e a formação do correspondente fenilacetaldeído.

Tabela 4. 6. Desvios químicos de ^1H e ^{13}C para o estireno e derivados e relação epóxido/fenilacetaldeído para as reações de oxidação catalisadas pelas metaloporfirinas em estudo.

							Relação Epóxido/Fenilacetaldeído			
Estireno	Hammett, σ^*	Hidrogénio- α , (δ , ppm)	Hidrogénio- <i>trans</i> - β -1, (δ , ppm)	Hidrogénio- <i>cis</i> - β -2, (δ , ppm)	Carbono- α , (δ , ppm)	Carbono- β , (δ , ppm)	(10)	(8a)	(7a)	(3a)
<i>p</i> -Me	-0,14	6,68	5,18	5,69	136,679	112,727	1,39	3,59	4,92	1,11
-H	0	6,72	5,24	5,75	136,841	113,773	4,78	13,5	14,6	4,42
<i>p</i> -F	0,05	6,67	5,21	5,65	135,668	113,487	4,13	4,92	3,74	3,05
<i>p</i> -Cl	0,24	6,66	5,26	5,72	135,632	114,431	4,92	5,58	7,55	2,88
<i>p</i> -OAc	0,31	6,69	5,24	5,70	135,834	114,002	1,24	2,82	3,16	1,11
<i>m</i> -NO ₂	0,71	6,77	5,44	5,90	134,674	117,023	99,9	65,7	99,1	98,0
<i>p</i> -NO ₂	0,78	6,77	5,49	5,92	134,803	118,456	99,9	99,9	99,9	99,9

Desta forma, de acordo com os resultados obtidos, podemos correlacionar as nossas hipóteses sobre o estado de transição com uma das propostas apresentadas na Figura 4.1. Algumas considerações devem ser mencionadas, são elas:

(i) É postulado que reações de oxidação catalisadas por Mn-porfirinas envolvem a formação de uma ou mais espécies hipervalentes. Acredita-se que a espécie de natureza $(\text{Porf})\text{Mn(V)=O}$ seja a responsável por promover a oxidação dos compostos com elevada velocidade de reação e que a espécie $(\text{Porf})\text{Mn(IV)=O}$ oxida lentamente olefinas, gerando epóxido em baixa seletividade e que espécies do tipo $(\text{Porf})\text{Mn(IV)=O}^{\bullet}$ podem participar em reações oxidativas envolvendo 1- ou 2-eletrões [25, 33]. O envolvimento de intermediários do tipo catiónico/radicalar é improvável, pelo menos para os catalisadores contendo substituintes imidazólicos. Espécies catiónicas deveriam sofrer, de forma acentuada, o efeito do substituinte durante a oxidação do substrato no processo de formação do complexo substrato-oxidante. No entanto, pelos dados de velocidade obtidos neste trabalho (Figura 4.9 e Tabela 4.5), este tipo de dependência não é observada. Para reforçar esta hipótese, as componentes entrópicas da energia livre do estado de transição ($-T\Delta S^\ddagger$) aqui reportados (Tabela 4.3) são muito negativos para suportar este tipo de intermediários. Além disso, os valores estimados de ρ são muito pequenos para indicar uma possível separação de carga durante a formação do estado de transição. A participação de espécies radicalares deveria, em parte, originar maiores quantidades de benzaldeído; no entanto, pelos valores deste co-produto registados na Tabela 4.2, a participação deste tipo de espécie torna-se desacreditada. Adicionalmente, as experiências envolvendo BHT não mostraram qualquer diferença na distribuição de produtos. Assim, as possíveis espécies (II) e (IV) da Figura 4.1 não se ajustam aos dados estimados neste trabalho;

(ii) A espécie (I), metaloxetano, e a espécie (V), inserção do tipo “oxeno”, são apresentadas como modelos razoáveis que se podem ajustar a um possível estado de transição durante a reação de oxidação. No entanto, um sistema envolvendo uma inserção do tipo “oxeno”, espécie (V), originaria o epóxido, tal como reações clássicas envolvendo perácidos [96]. Somente nas reações envolvendo os derivados nitrados (*meta*- e *para*-nitroestireno) é que o epóxido foi obtido seletivamente. Este argumento é confirmado pelo resultado experimental obtido através do ensaio catalítico envolvendo a oxidação do feniloxirano (óxido do estireno), sugerindo que a formação dos produtos observados são

oriundos de um intermediário comum. Devido a estas razões, a espécie (V) não pode ser aplicada como um modelo plausível de intermediário;

(iii) Finalmente, a espécie (I), metaloxetano, reúne todos os requisitos que ajustam a um possível intermediário de transição nas reações descritas neste trabalho. Embora um ciclo de quatro ligações seja tenso o suficiente para ser estável, por outro lado, este tipo de intermediário é altamente organizado, suportando os valores obtidos de ΔS^\ddagger . Mecanicamente, os processos aqui envolvidos podem ser pensados como numa reação enzimática, já que se tratam de modelos biomiméticos. Sendo assim, pode-se imaginar que a reação se processe em mais de uma etapa; uma primeira etapa compreenderia a aproximação entre o substrato e o catalisador, que dar-se-ia através do tipo “oxeno”. A partir deste primeiro intermediário, a formação da espécie metaloxetano seria gerada, correspondendo à segunda etapa reacional. Após isso, ou o complexo poderia se dissociar originando os produtos ou uma nova espécie poderia tomar lugar (como um intermediário radicalar, por exemplo), sendo o intermediário responsável por originar as elevadas quantidades registadas de fenilacetaldeído. Uma proposta deste género foi sugerida num trabalho similar envolvendo complexos porfirínicos de ruténio [68]. Em qualquer uma das situações mencionadas a reação será exotérmica, em boa concordância com os baixos valores de entalpia de ativação estimados neste trabalho (Tabela 4.3) e com a proposta realizada num estudo sobre a oxidação do propeno catalisada por Mn-porfirinas [83].

Se o intermediário comum for imaginado como sendo a espécie metaloxetano, é possível a partir desta espécie justificar a origem do fenilacetaldeído através de um modelo de estado de transição apresentado na Figura 4.10.

A hipótese de formação de metaloxetanos como intermediários mecanísticos foi discutida num trabalho de referência envolvendo metalocompostos em reações de oxidação catalisadas por ruténio e ósmio e a ideia deste tipo de ciclo é reforçada quando se utiliza H_2O_2 como agente oxidante [102]. Embora a ideia da formação de um metalociclo possa parecer uma ficção, uma revisão excelente pode ser consultada na literatura onde se reporta a existência deste tipo de estrutura em modelos biológicos e biomiméticos, tal como metaloporfirinas [103].

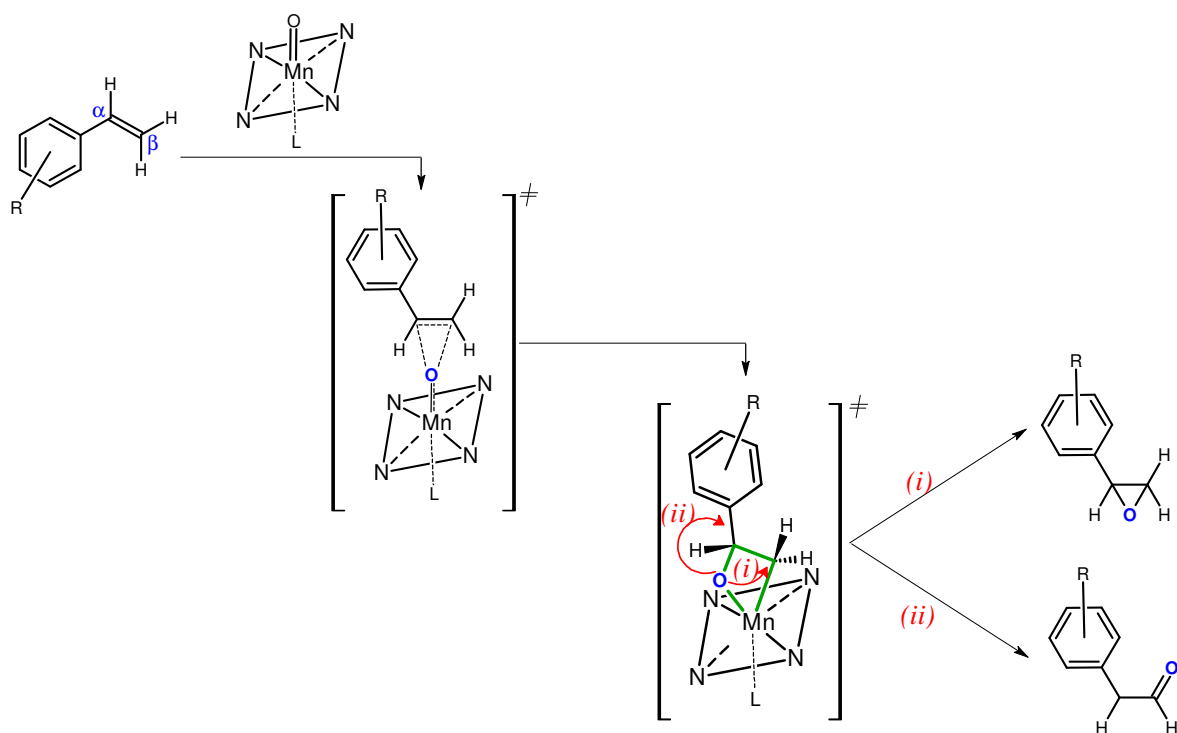


Figura 4.10. Possível rota mecanística para a formação do estado de transição e formação dos produtos.

Estudos computacionais sobre reações de epoxidação catalisada por manganês-porfirinas mostraram que espécies do tipo metaloxetano podem ser assumidas como intermediários durante a epoxidação do estireno, mas com uma configuração específica [83].

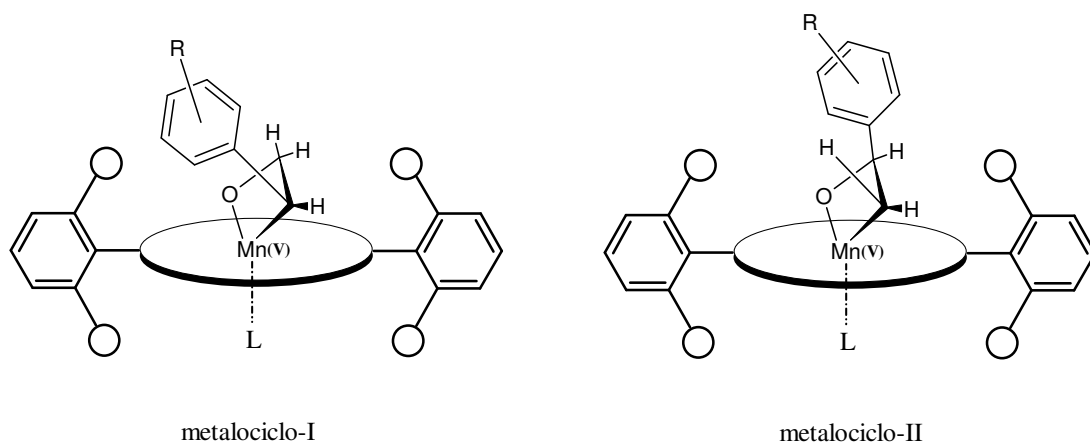


Figura 4. 11. Configuração do metalociclo em tetraaril-metaloporfirinas de manganês e estireno. Extraído da referência [103].

A Figura 4.11 apresenta, a título ilustrativo, as duas configurações propostas para a formação do metaloxetano através de uma cicloadição antarafacial [2+2] concertada entre a espécie cataliticamente ativa e a olefina. Estudos de modelagem molecular mostraram que a forma I do metalociclo é afetada pela introdução de um grupo metilo na posição *orto*-fenílica do substituinte *meso*-porfirínico, reduzindo a quantidade de fenilacetaldeído. Já a espécie II é menos vulnerável a este efeito e pode fornecer ambos os produtos observados [103].

Um elegante e recente trabalho foi conduzido por Curet-Arana e colaboradores [59], apresentando o caminho reacional seguido no curso da oxidação do estireno por complexos porfirínicos de manganês. Este trabalho, assistido computacionalmente, apresentou resultados concordantes com os valores termodinâmicos aqui descritos e reforça a proposta sobre o cruzamento de spin entre as superfícies singleto-triplete-quinteto, tal como reportado anteriormente por Shaik *et al.* [84] e Groves *et al.* [36].

Infelizmente, não foi possível caracterizar espectroscopicamente o intermediário da reação, já que o tempo de vida desta espécie é incompatível com o tempo de aquisição na escala de RMN ou da espectroscopia UV-Visível.

Apesar dos resultados aqui apresentados convergirem para uma estrutura específica de estado de transição que explique a formação do fenilacetaldeído concomitantemente com o epóxido, algumas questões permanecem sem resposta, pois a distribuição de produtos é dependente do procedimento experimental adotado nos estudos catalíticos. Podemos citar, como exemplo, o efeito do oxidante (a natureza do oxidante) utilizado na reação e o tipo de ligando empregado (co-catalisador). Estes efeitos foram estudados em sistemas $\text{Mn}^{\text{(III)}}$ -(Salen), observado-se que a alteração de um dos parâmetros supracitados levam a resultados significativamente diferentes [104, 105]. No que se refere às metaloporfirinas, as razões substrato/catalisador e oxidante/catalisador interferem na distribuição dos produtos.

Neste trabalho, vale mencionar ainda que a distribuição é dada após a primeira adição de oxidante, sendo que as adições posteriores pouco alteram esses valores. A Figura 4.12 apresenta este efeito.

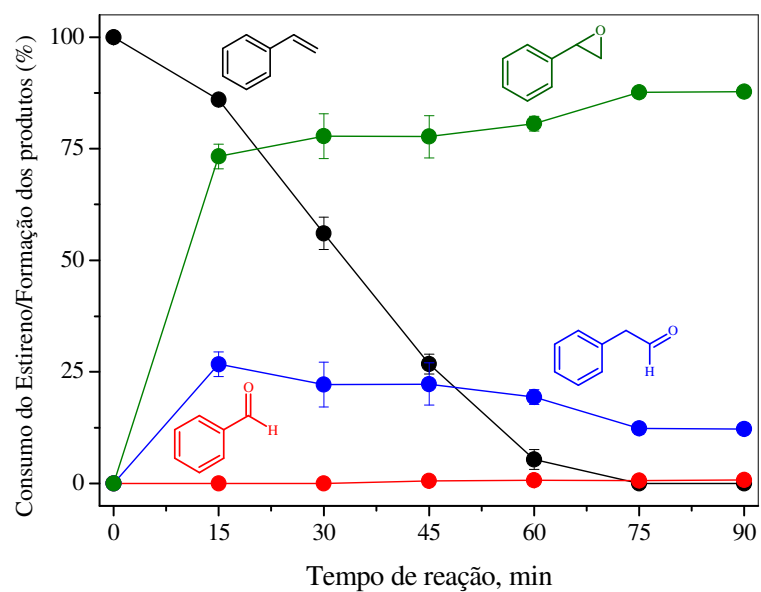
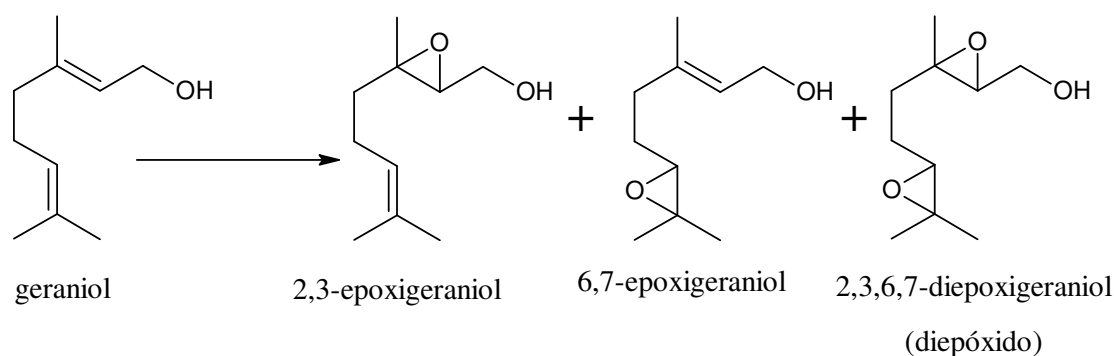


Figura 4. 12. Consumo do estireno e a formação dos produtos ao longo do tempo de reação. Este é o exemplo da reação descrita na entrada 14 da Tabela 4.2.

Assim, de forma a não tornar a discussão dos resultados exaustiva, abaixo serão apresentados os sub-tópicos com os resultados e uma breve análise envolvendo as respectivas olefinas testadas.

4.3.1 Oxidação de Geraniol

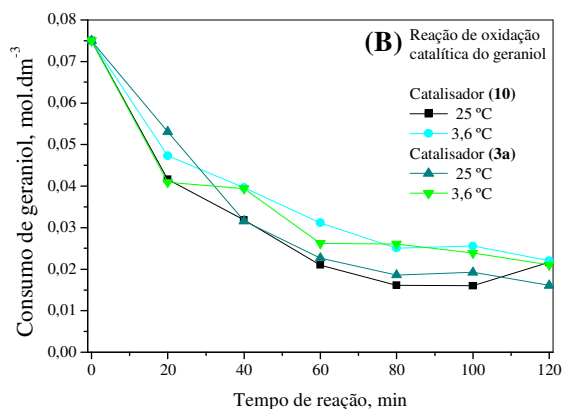
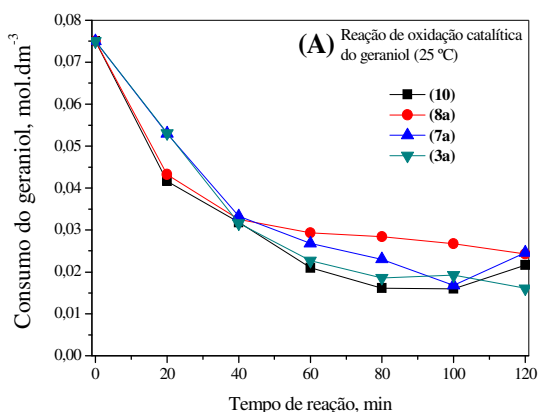
Os produtos de oxidação registados neste trabalho estão apresentados no Esquema 4.3 e são iguais aos produtos observados nos ensaios catalíticos envolvendo os catalisadores heterogêneos estudados no Capítulo 3 (Tabela 3.9) e nos estudos anteriores [54, 108].



Esquema 4. 3. Produtos oriundos da oxidação catalítica do geraniol.

Sucintamente, a Figura 4.13 apresenta as curvas de velocidade de consumo do geraniol nas reações catalíticas a 25 °C e a 3,6 °C (a esta última temperatura só para os catalisadores simétricos), assim como os resultados obtidos em cada ensaio a 25 °C em dois diferentes tempos de reação, especificamente na situação onde se tem $[\text{H}_2\text{O}_2]/[\text{Geraniol}]_0 = 1$ e $[\text{H}_2\text{O}_2]/[\text{Geraniol}]_0 = 2$.

Os resultados obtidos e apresentados na Figura 4.13-A/B mostram que os catalisadores catiónicos apresentam taxas de conversão semelhantes à do derivado (10). Além disso, a mesma figura mostra que a temperatura não é um fator que afeta a velocidade de consumo do geraniol. Para o exemplo dado, a distribuição de produtos nas reações catalisadas a 3,6 °C e 25 °C foi a mesma (dado não apresentado), sugerindo que a espécie ativa formada deve ser a mesma. A Figura 4.13-C/D mostra que o 6,7-epoxigeraniol é o produto maioritário na reação, independentemente do catalisador escolhido. Porém, devido ao facto desta olefina apresentar duas insaturações (Esquema 4.3), há uma reação competitiva entre estas duplas ligações, o que dá origem ao isómero 2,3-epoxigeraniol em quantidades que variam entre 17% a 33% (Figura 4.13-C). É de salientar que a preferência pela ligação dupla da posição 2,3 desta olefina parece aumentar conforme aumenta o número de cargas do catalisador, principalmente quando se considera a situação explícita na Figura 4.13-C.



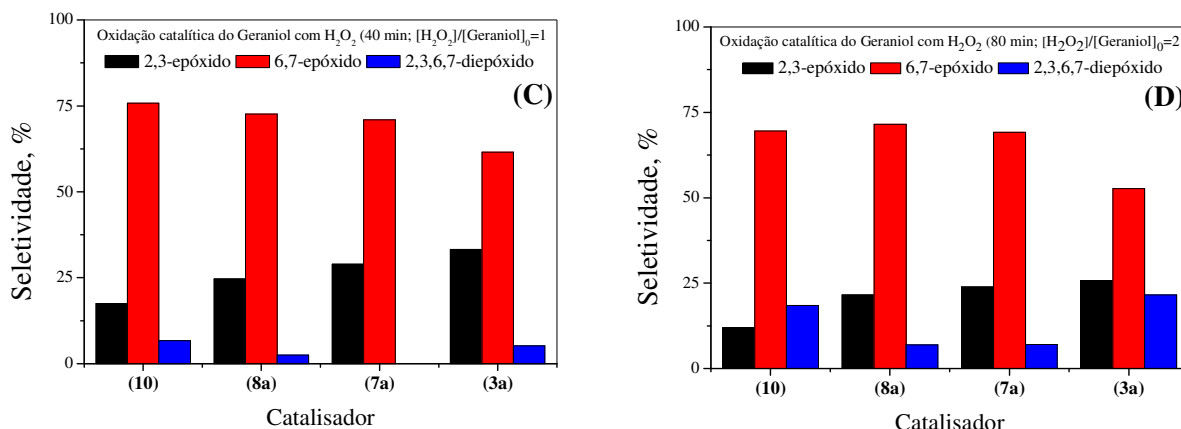


Figura 4. 13. Velocidade de consumo do geraniol em reação catalisadas: (A) a 25 °C e a (B) 3,6 °C na presença dos catalisadores simétricos; (C) seletividade observada na oxidação catalítica do geraniol com H₂O₂ a 40 minutos ([H₂O₂]/[Geraniol]₀ = 1) e (D) a 80 minutos ([H₂O₂]/[Geraniol]₀ = 2).

A preferência pela oxidação da ligação 6,7 do geraniol é observada também na oxidação clássica envolvendo perácidos [109], enquanto que a oxidação da ligação 2,3 do geraniol normalmente ocorre quando se utilizam catalisadores à base de ligandos predominantemente inorgânicos, como é observado em reações catalisadas por polioxometalatos [110]. Um estudo envolvendo um sistema híbrido do tipo metaloporfirina-polioxometalato foi descrito e, neste caso, a seletividade dos produtos foi regida pela presença da metaloporfirina [111]

Rebelo *et al.* estudaram a oxidação desta olefina com H₂O₂ na presença de complexos porfirínicos de ferro e de manganês e observaram que, no caso dos complexos de manganês, a distribuição de produtos foi muito semelhante àquela descrita neste trabalho; no entanto, na presença de um complexo de ferro, o 6,7-epoxigeraniol foi obtido com seletividade de 98% [54]. Os autores sugerem que a espécie altamente reativa Mn(V)=O deve ser a responsável por gerar os produtos observados nas reações catalisadas pelos complexos de manganês. Considerando esta hipótese e a distribuição de produtos observada na Figura 4.13-C, é de sugerir que o catalisador (3a) apresenta um perfil de reatividade superior àquela observada para o derivado (10). No entanto, a aproximação da

olefina à espécie cataliticamente ativa pode ocorrer de forma diferente quando se consideram as diferenças estruturais e de simetria entre os derivados porfirínicos.

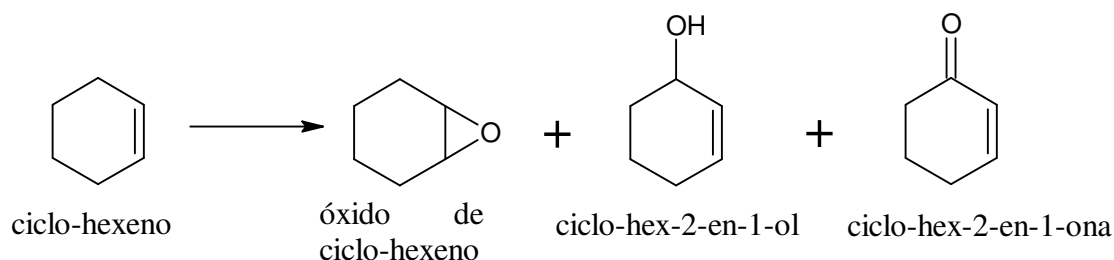
Além dos mono-epóxidos, a presença do 2,3,6,7-diepoxigeraniol é visível e sua quantidade aumenta ao longo da reação, sendo originado a partir do consumo de um dos mono-epóxidos (Figura 4.13-C/D). Esta particularidade também está de acordo com os estudos anteriormente reportados pelo Grupo de Aveiro [54, 107]. Um ponto a ser mencionado com relação à formação do diepóxido é que a seletividade deste produto é reduzida quando a reação é catalisada pelos derivados assimétricos (**7a**) e (**8a**) (Figura 4.14), podendo ser esta característica atribuída novamente às diferenças de simetria entre os catalisadores estudados. Esse mesmo fenómeno foi observado na primeira parte deste capítulo durante a epoxidação do estireno onde, na presença destes catalisadores, o fenilacetaldeído foi detectado em quantidades inferiores às aquelas registadas nas reações envolvendo os catalisadores simétricos (**10**) e (**3a**), tal como pode ser visto na Tabela 4.2.

Apesar da catálise empregando metaloporfirinas constituir excelentes modelos biomiméticos em relação às enzimas do citocromo P450, a oxidação desta olefina por estas enzimas rende resultados ligeiramente diferentes, principalmente no que diz respeito à formação do 2,3,6,7-diepoxigeraniol, que não foi detectado em ensaios *in vitro* utilizando diferentes expressões destas enzimas [106]. Contudo, os derivados catiónicos, nomeadamente (**3a**), (**7a**) e (**8a**), compõem uma nova classe de catalisadores metaloporfirínicos, principalmente no que diz respeito à versatilidade de poderem ser utilizados quer em sistema homogéneo quer em sistema heterogéneo, tal como apresentado nos estudos referentes à oxidação do geraniol em reações catalisadas pelo compósito (**3**)-**MR** discutidos no Capítulo 3.

4.3.2 Oxidação de Ciclo-Hexeno

A oxidação do ciclo-hexeno catalisada por metaloporfirinas é utilizada como uma boa sonda para averiguar a presença de intermediários de natureza radicalar no curso da reação. Normalmente, os produtos obtidos na oxidação deste substrato catalisada por

metaloporfirinas são o epóxido (óxido de ciclo-hexeno) e produtos de oxidação alílica, como os correspondentes álcool e cetona, tal como se apresenta no Esquema 4.4.



Esquema 4. 4. Produtos oriundos da oxidação catalítica do ciclo-hexeno.

Os resultados obtidos na oxidação do ciclo-hexeno com H_2O_2 e na presença de diferentes catalisadores estão apresentados na Tabela 4.7. Como pode ser observado, o correspondente epóxido é obtido em seletividades superiores a 90% em qualquer um dos casos (Tabela 4.7, entradas 1-4). Como já foi referido anteriormente nos estudos realizados na oxidação deste substrato com o derivado (**3a**) (Capítulo 3, Tabela 3.2), verificou-se que a menor concentração de olefina traduz-se na formação seletiva do epóxido. No entanto, nas condições apresentadas na Tabela 4.7, observa-se que a quantidade de olefina utilizada, que foi inicialmente maior, leva à formação dos co-produtos referidos.

Tabela 4. 7. Oxidação catalítica de ciclo-hexeno com H_2O_2 .

Entrada	Catalisador	Conversão de ciclo-hexeno, % ^(a)	Seletividade dos produtos, %			Estabilidade do Catalisador, % ^(a)
			Epóxido de ciclo-hexeno	Ciclo-hex-2-en-1-ol	Ciclo-hex-2-en-1-ona	
1	(10)	76,1	92,4 ± 1,0	4,9 ± 0,6	2,7 ± 0,4	83,7
2	(8a)	46,0	91,6 ± 0,8	4,5 ± 0,5	4,0 ± 0,4	81,7
3	(7a)	56,0	94,0 ± 0,3	2,7 ± 0,1	3,3 ± 0,3	79,4
4	(3a)	57,3	95,0 ± 3,3	3,0 ± 2,0	1,9 ± 1,2	54,5

^(a) $[\text{H}_2\text{O}_2]/[\text{ciclo-hexeno}]_0=1$ (60 minutos de reação).

No que diz respeito aos produtos secundários observados (ciclo-hex-2-en-1-ol e ciclo-hex-2-en-1-ona), não há uma correlação direta entre a seletividade observada e a estrutura do catalisador. No entanto, quando a reação é analisada do ponto de vista da formação do

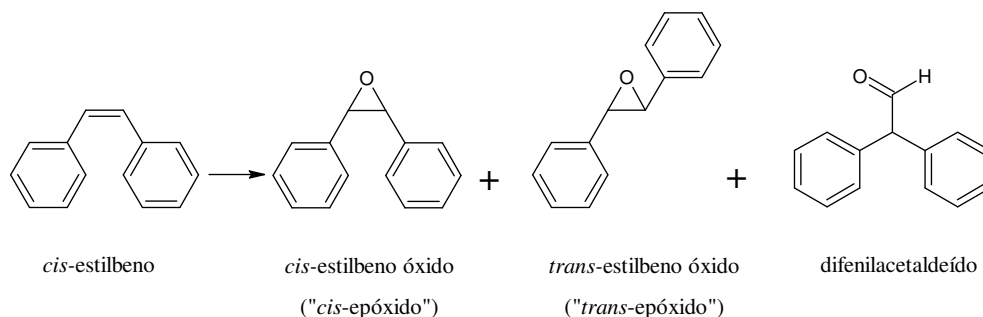
álcool alílico, observa-se que os catalisadores **(10)** e **(8a)** são aqueles que dão origem a quantidades ligeiramente superiores deste produto (Tabela 4.7, entradas 1 e 2).

Neste estudo não foi realizada nenhuma inferência com relação ao mecanismo seguido para a formação de produtos; todavia, é conhecido que a origem de produtos de oxidação alílica está relacionada com a presença de intermediários radicalares na reação [112]. Quando se comparam os resultados obtidos e apresentados na Tabela 4.7 com aqueles obtidos na catálise heterogénea (Tabela 3.9 do Capítulo 3), observa-se que a distribuição de produtos é similar. No entanto, algumas análises conduzidas em meio heterogéneo, com um catalisador constituído por um derivado porfirínico catiónico de manganês, sugerem a participação de mais de uma espécie ativa durante o processo de transferência do oxigénio [113].

Um estudo descrito na literatura envolvendo a oxidação desta olefina com PhIO, na presença de complexos porfirínicos de manganês, mostrou que a soma dos rendimentos obtidos dos produtos de oxidação é superior a 100% (em relação ao oxidante), sugerindo que o oxigénio molecular participa na reação [114]. De forma a comprovar esta hipótese, os autores conduziram reações de controlo e detectaram quantidades significativas dos produtos de oxidação alílica [114].

4.3.3 Oxidação de *cis*-Estilbeno

O *cis*-etilbeno é uma importante olefina que é comumente utilizada como substrato modelo para entender a mecanística envolvida em reações de oxidação, visto que seus produtos podem ser originados a partir de diferentes intermediários de reação, tal como ilustra o Esquema 4.5.

Esquema 4. 5. Produtos oriundos da oxidação catalítica do *cis*-estilbeno.

Os ensaios catalíticos envolvendo este alceno foram conduzidos utilizando-se as mesmas condições anteriormente descritas para a oxidação do estireno (e seus derivados). Os resultados obtidos nas reações catalisadas pelos complexos porfirínicos de manganês estão apresentados na Tabela 4.8.

Tabela 4. 8. Oxidação catalítica do *cis*-estilbeno com H₂O₂.

Entrada	Catalisador	Conversão do <i>cis</i> -Estilbeno, % ^(a)	Seletividade dos produtos, %		
			<i>cis</i> -estilbeno óxido	<i>trans</i> -estilbeno óxido	difenil-acetaldeído
1	(10)	91,2	77,4 ± 2,8	12,5 ± 1,1	10,1 ± 3,6
2	(8a)	87,0	76,3 ± 0,1	13,0 ± 2,2	10,7 ± 2,3
3	(7a)	63,0	75,6 ± 2,9	22,2 ± 5,5	(b)
4	(3a)	97,3	77,5 ± 2,9	21,0 ± 4,4	(b)

^(a) [H₂O₂]/[*cis*-estilbeno]₀=1, 60 minutos de reação; ^(b) resultado incoerente com o desvio-padrão obtido.

Os resultados mostram que a seletividade para o correspondente *cis*-epóxido é elevada, independentemente do catalisador utilizado. Juntamente com o *cis*-epóxido, o seu isômero, o *trans*-epóxido, foi detectado em todos os testes catalíticos em quantidades superiores a 10% (Tabela 4.8, entradas 1-4). Curiosamente, a quantidade de *trans*-epóxido parece aumentar conforme aumenta o número de cargas do derivado metaloporfirínico. O outro produto também originado na oxidação do *cis*-estilbeno foi o difenilacetaldeído, tendo sido observado apenas nas reações catalisadas pelos derivados (10) e (8a) (Tabela 4.8, entradas 1 e 2).

A oxidação de olefinas com configuração *cis* deveria gerar especificamente o epóxido com a devida retenção de configuração. No entanto, os resultados apresentados na Tabela 4.8 não condizem com essa premissa.

É postulado que as reações envolvendo a perda da estereoseletividade devem ter a participação de intermediários radicalares ou catiónicos, tal como aqueles exemplificados na Figura 4.1 (espécies II, III e IV) [33, 55].

Relatos na literatura apontam que, em reações catalisadas por metaloporfirinas de ferro, o intermediário formado após a interação com o alceno pode conduzir à formação de espécies radicalares, conduzindo à perda da estereoespecificidade [115]. No entanto, sabe-se que se durante a oxidação deste tipo de alceno houver a participação de espécies radicalares, além do *trans*-epóxido, o benzaldeído também pode ser detectado dentre os produtos, tal como reportado num trabalho envolvendo a oxidação desta mesma olefina [116].

A formação de intermediários que dão origem ao *trans*-epóxido foi discutida em alguns trabalhos envolvendo Fe-porfirinas [117-120] e Mn-porfirinas [25, 115-117, 121, 122], mas somente alguns destes estudos voltam a atenção aos detalhes mecanísticos.

Um elegante estudo foi reportado por Castellino e Bruice no final da década de 80 envolvendo a oxidação catalítica desta olefina, assim como uma análise mecanística da reação [116]. Os resultados encontrados por estes autores são coincidentes com os resultados aqui obtidos e apresentados na Tabela 4.8, principalmente no que se refere à presença do difenilacetaldeído como sub-produto (Tabela 4.8, entradas 1 e 2).

Com o intuito de averiguar se a origem do difenilacetaldeído provém de um rearranjo do *cis*-epóxido, realizou-se a oxidação do *cis*-estilbeno na presença de um perácido (*m*-CPBA), em condições clássicas. Os produtos detectados nesta reação não apresentaram a presença deste aldeído. A Figura 4.14 apresenta os cromatogramas obtidos durante a oxidação do *cis*-estilbeno na presença de *m*-CPBA (a azul) e durante a reação catalítica na presença do derivado (**8a**) (a preto).

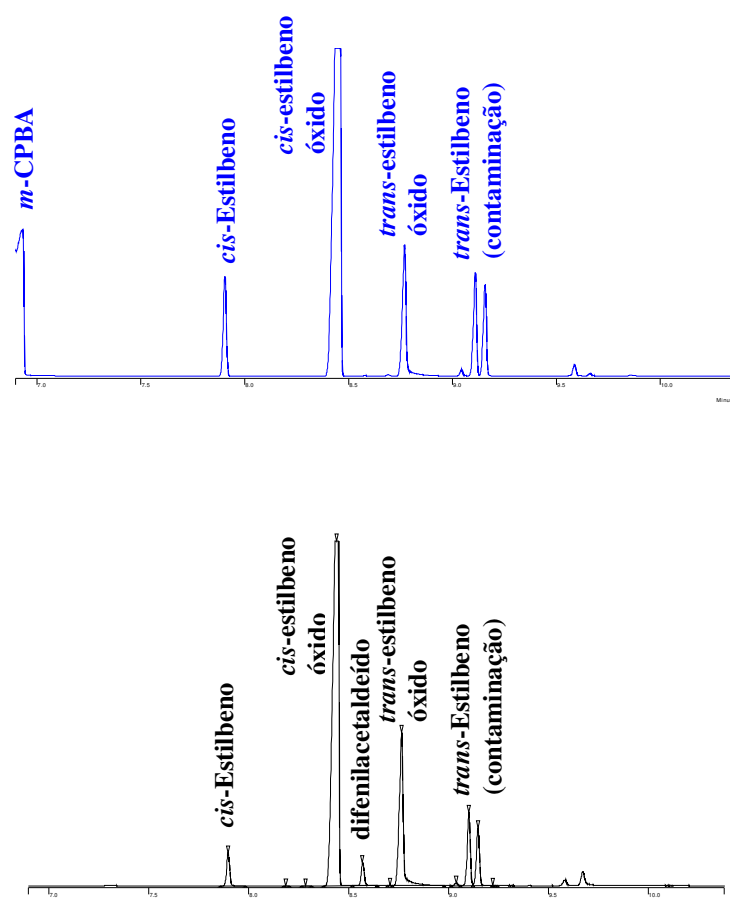
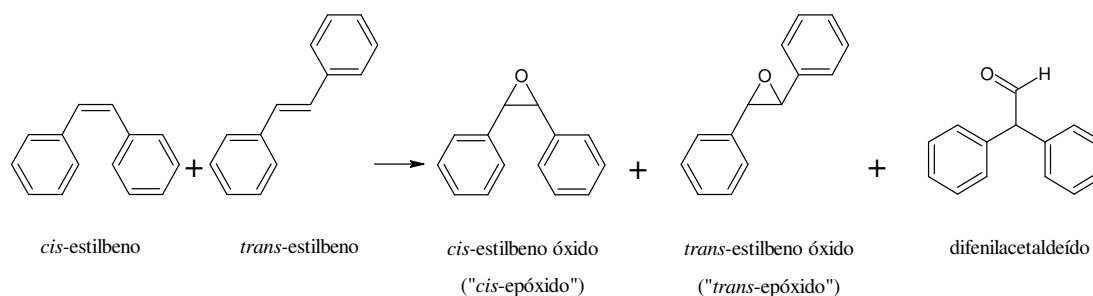


Figura 4. 14. Cromatograma da oxidação do *cis*-estilbeno com *m*-CPBA (em azul) e com H₂O₂ catalisada pelo derivado (**8a**) (em preto, 60 minutos de reação).

A presença do *trans*-estilbeno é uma contaminação inerente do *cis*-estilbeno. Por vezes, torna-se difícil saber se o *trans*-epóxido obtido foi originado de diferentes intermediários (catiônicos ou radicalares) ou se é somente devido à impureza. Essa dificuldade é observada também durante a oxidação clássica com o perácido.

De forma a esclarecer esta dúvida, procedeu-se a ensaios de reação competitiva entre o *cis*- e o *trans*-estilbeno (Esquema 4.6), em condições similares àsquelas utilizadas na oxidação individual do *cis*-estilbeno.



Esquema 4. 6. Produtos oriundos da oxidação catalítica competitiva entre o *cis*- e o *trans*-estilbeno.

A reação foi conduzida utilizando-se quantidades equimolares dos dois isómeros. No que se refere à adição do H_2O_2 , este foi mantido como reagente limitante até ao fim de 60 minutos de reação. Os resultados obtidos a partir dos ensaios catalíticos competitivos estão resumidos na Tabela 4.9.

Tabela 4. 9. Oxidação catalítica competitiva entre o *cis*- e o *trans*-estilbeno com H_2O_2^* .

Entrada	Catalisador	Conversão				Seletividade		
		30 min		60 min		<i>cis</i> -estilbeno óxido	Difenil-acetaldeído	<i>trans</i> -estilbeno óxido
		<i>cis</i> -estilbeno	<i>trans</i> -estilbeno	<i>cis</i> -estilbeno	<i>trans</i> -estilbeno			
1	(10)	31	0	73	0	$86,0 \pm 1,0$	$11,0 \pm 1,0$	$< 1,0$
2	(8a)	19	0	19	0	$85,0 \pm 1,0$	$13,0 \pm 1,0$	$< 1,0$
3	(7a)	14	0	50	0	$77,0 \pm 1,0$	$< 1,0$	$20,0 \pm 3,0$
4	(3a)	20	0	59	0	$79,0 \pm 1,0$	$< 1,0$	$20,0 \pm 1,0$

* *cis*-estilbeno + *trans*-estilbeno = $0,30 \times 10^{-3}$ mol e $\text{H}_2\text{O}_2 = 0,075 \times 10^{-3}$ mol/15 min.

Curiosamente, não foi registado o consumo do *trans*-estilbeno e foi observada uma significativa alteração na distribuição dos produtos, principalmente uma seletividade mais elevada quando a reação é catalisada pelos derivados (10) e (8a) (Tabela 4.9, entradas 1 e 2).

Pelos resultados obtidos, comprova-se que a formação do *trans*-epóxido tem origem a partir da *cis*-olefina e que, durante o estado de transição da reação, ocorre a perda da configuração. No entanto, não se pode afirmar que o intermediário possua natureza radicalar pois a presença do difenilacetaldeído dentre os produtos detectados reforça a hipótese da formação da espécie metaloxetano (Figura 4.1, espécie I), tal como proposto

para as reação de oxidação do estireno descritas anteriormente. Uma possível hipótese que pode ser proposta é que a reação pode envolver mais do que uma espécie cataliticamente ativa, ou seja, pode haver um cenário envolvendo múltiplas espécies, tal como postulado por Bruice em estudos similares [116] e por Adam *et al.* em estudos envolvendo a oxidação catalítica desta olefina por complexos do tipo Mn-salen [104]. Contudo, diferentemente do que ocorre durante a oxidação do estireno, uma segunda espécie pode ser formada, sendo esta responsável pela perda da esterosseletividade observada para as reações catalisadas pelos derivados **(7a)** e **(3a)** (Tabela 4.9, entradas 3 e 4).

Com base nos resultados exibidos nas Tabelas 4.8 e 4.9, torna-se evidente que uma simples mudança na técnica experimental utilizada (reação individual *versus* reação competitiva) é o suficiente para alterar o curso da reação e levar a resultados de conversão e seletividade diferentes, o que dificulta a elaboração de modelos plausíveis sobre o estado de transição da reação.

4.4 Conclusões

Este capítulo descreve as propriedades catalíticas dos complexos de manganês dos derivados porfirínicos contendo grupos imidazolínicos como *meso*-substituintes. Os resultados foram comparados com aqueles obtidos para o derivado bem estabelecido **(10)**. Seguindo um mecanismo baseado e demonstrado pelas condições de equilíbrio e de estado estacionário, foi possível estimar as constantes de velocidade de consumo do estireno e, a partir de cálculos envolvendo a teoria do estado de transição, os parâmetros de ativação desta reação foram estimados. Dadas as diferenças estruturais entre os catalisadores estudados, observou-se alteração na seletividade dos produtos obtidos e foi possível entender como os parâmetros de ativação desta reação são afetados pela presença do substituinte imidazolíneo. Curiosamente, para os catalisadores assimétricos, foi observado um sistema de compensação do tipo entalpia-entropia.

Nos estudos de oxidação dos derivados de estireno, a análise de Hammett forneceu valores de ρ suficientemente pequenos que sugerem que a contribuição de um intermediário

catiónico deve ser extremamente baixa, o que estará em excelente concordância com situações similares constantes na literatura.

Os resultados também permitiram concluir que a etapa de ligação do substrato ao catalisador não pode ser considerada a etapa limitante no processo, já que os valores da constante de velocidade pouco variam (com exceção dos derivados nitrados). Adicionalmente, foi possível ainda entender como o efeito do substituinte presente na olefina se torna importante na distribuição de produtos observada.

Os estudos complementares envolvendo a oxidação do geraniol, do ciclo-hexeno e do *cis*-estilbeno mostram que os catalisadores podem ser aplicados a diferentes sistemas promovendo elevadas conversões. É de salientar novamente que as diferenças estruturais entre os catalisadores se refletem em diferentes seletividades, tal como foi observado durante a oxidação do geraniol.

Outra nota de igual importância deve ser mencionada relativamente à oxidação do *cis*-estilbeno; dentre os produtos detectados, a presença do difenilacetaldeído faz reforçar a hipótese da formação do metaloxetano como intermediário nas reações conduzidas na presença dos catalisadores **(8a)** e **(10)**, enquanto que a mesma reação conduzida na presença dos catalisadores **(3a)** e **(7a)** originou uma quantidade significativa do correspondente *trans*-epóxido, sugerindo que o intermediário da reação deve ser diferente. Este comportamento distinto entre os catalisadores para esta reação em particular não apresenta plena concordância com o que foi pressuposto para as reações envolvendo o estireno. No entanto, é de salientar que basta uma alteração no procedimento experimental para que os resultados se alterem significativamente, tal como visto nos estudos de oxidação individual e competitiva do *cis*-estilbeno. Além disso, fatores como a estrutura do catalisador, tipo e natureza do oxidante, potencial de oxidação e a propensão do substrato em sofrer rearranjo levam a alterações do sistema reacional como um todo.

4.5 Secção experimental

A síntese e caracterização dos catalisadores estudados neste capítulo, nomeadamente os derivados **(3a)**, **(7a)**, **(8a)** e **(10)**, foram descritas anteriormente no Capítulo 2.

4.5.1 Material e Instrumentação

As olefinas testadas foram obtidas comercialmente e utilizadas sem purificação prévia. O ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) foi obtido da Merck e usado como recebido.

Os materiais utilizados na execução dos ensaios catalíticos descritos neste capítulo foram os mesmos descritos anteriormente no Capítulo 3, como o cromatógrafo de gás (GC-FID). Nas situações onde foi utilizada a cromatografia gasosa acoplada ao sistema de espectrometria de massa (GC-MS), o aparelho foi um Finningan Trace GC-MS (ThermoQuest CE instruments) equipado com a mesma coluna capilar e com os mesmos gases usados no GC-FID.

A variação da temperatura nos ensaios de oxidação do estireno na faixa de estudo compreendida entre 3,8 – 48,0 °C foi realizada através de um banho termostático da Grants Instruments equipado com um acessório de controlo de temperatura. As reações foram executadas numa cela termostática confeccionada na Oficina de vidro do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

4.5.2 Condições utilizadas nos ensaios catalíticos

4.5.2.1 Ensaios catalíticos e não-catalíticos em meio homogêneo

As condições reacionais utilizadas na oxidação do estireno e seus derivados, assim como nas outras olefinas testadas (geraniol, ciclo-hexeno e *cis*-estilbeno), foram iguais às já descritas no Tópico 3.6.2 da Secção experimental do Capítulo 3.

As reações de epoxidação competitiva entre os *cis*- e o *trans*-estilbeno foram conduzidas de maneira ligeiramente diferente daquelas utilizadas nas reações individuais, conforme descrição a seguir:

Num balão de 10 mL (fundo redondo ou em forma de pera), adicionou-se o catalisador ($0,5 \times 10^{-6}$ mol), o co-catalisador (natureza e quantidade dependente do catalisador), o *cis*-estilbeno ($0,15 \times 10^{-3}$ mol), o *trans*-estilbeno ($0,15 \times 10^{-3}$ mol) e o padrão interno (octano; $0,15 \times 10^{-3}$ mol); adicionou-se acetonitrilo para completar o volume da reação em 2,0 mL. A reação é iniciada a partir da primeira adição do oxidante (H_2O_2), que é realizada a cada 15 minutos. Particularmente para este ensaio, cada adição de oxidante corresponde à concentração de $0,075 \times 10^{-3}$ mol. A adição de H_2O_2 foi realizada a partir de uma solução diluída (1:10) em acetonitrilo a partir da solução comercial de H_2O_2 30%.

A reação de epoxidação do *cis*-estilbeno conduzida na presença do perácido *m*-CPBA deu-se da seguinte forma:

Num balão de 10 mL (fundo redondo ou em forma de pera), adicionaram-se 2 mL de diclorometano, *cis*-estilbeno ($0,15 \times 10^{-3}$ mol; 1 equiv.) e ácido *meta*-cloroperbenzoico (1,5 equiv.). O consumo da olefina foi monitorado por GC-FID ao fim de 1, 4 e 24 horas.

4.5.2.2 Programas de aquisição utilizados no equipamento de cromatografia gasosa

Para o acompanhamento da reação de oxidação do *cis*-cicloocteno, o programa de aquisição do GC-FID iniciou-se a 80 °C por 1 minuto, seguido do aumento da temperatura, a uma velocidade de $20\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$, até 240 °C, mantendo-se neste patamar por mais 2 minutos (tempo total de aquisição de 11 minutos; injetor e detector mantidos a 260 °C).

Para o acompanhamento da reação de oxidação do estireno e seus derivados, o programa de aquisição executado no GC-FID iniciou-se a 80 °C por 2 minutos, seguido do aumento da temperatura, a uma velocidade de 20 °C.min⁻¹, até 220 °C, mantendo-se neste patamar por mais 6 minutos (tempo total de aquisição de 15 minutos; injetor e detector mantidos a 250 °C e 270 °C, respectivamente).

Para o acompanhamento da reação de oxidação do indeno, o programa de aquisição executado no GC-FID iniciou-se a 70 °C por 1 minuto, seguido de um aquecimento com velocidade de 18°C.min⁻¹, até os 260 °C (tempo total de aquisição de 11,56 minutos; injetor e detector mantidos a 260 °C e 270 °C, respectivamente).

Para o acompanhamento da reação de oxidação do ciclo-hexeno, o programa de aquisição executado no GC-FID iniciou-se a 70 °C por 2 minutos, seguido do aumento da temperatura, a uma velocidade de 15 °C.min⁻¹, até 220 °C mantendo-se neste patamar por mais 1 minuto (tempo total de aquisição de 13 minutos; injetor e o detector mantidos a 250 °C e 270 °C, respectivamente).

Para o acompanhamento da reação de oxidação do geraniol, o programa de aquisição executado no GC-FID iniciou-se a 100 °C seguido de um aquecimento com velocidade de 5 °C.min⁻¹, até 150 °C. Em seguida, uma nova rampa de aquecimento foi executada (5 °C.min⁻¹) até os 220 °C, onde permaneceu por 2 minutos neste patamar de temperatura (injetor e detector mantidos a 250 °C).

Para o acompanhamento da reação de oxidação do *cis*-estilbeno (reação individual e competitiva com o *trans*-estilbeno), o programa de aquisição executado no GC-FID iniciou-se a 100 °C por 2,5 minutos, seguido de um aquecimento com velocidade de 20 °C.min⁻¹, até 250 °C. Em seguida, uma nova rampa de aquecimento foi executada (10 °C.min⁻¹) até os 270 °C, onde permaneceu por mais 3 minutos neste patamar de temperatura (tempo total de aquisição de 16 minutos; injetor e o detector mantidos a 250 °C).

Para o cálculo de conversão e seletividade descritos, utilizou-se os valores das áreas de cada pico correspondente, usando n-octano como padrão interno.

Os produtos foram identificados ou por injeção de amostras puras obtidas comercialmente ou pela identificação através da livreria de compostos do GC-MS.

4.6 Referências bibliográficas

1. K.J. Laidler, *Pure Appl. Chem.*, 68 (1996) 149-192.
2. K.A. Joergensen, *Chem. Rev.*, 89 (1989) 431-458.
3. D. Mansuy, *C. R. Chim.*, 10 (2007) 392-413.
4. K. Korzekwa, W. Trager, M. Gouterman, D. Spangler, G. Loew, *J. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 4273-4279.
5. F.P. Guengerich, *J. Biol. Chem.*, 266 (1991) 10019-10022.
6. C.A. Martinez, J.D. Stewart, *Curr. Org. Chem.*, 4 (2000) 263-282.
7. B. Meunier, S.P. deVisser, S. Shaik, *Chem. Rev.*, 104 (2004) 3947-3980.
8. I.G. Denisov, T.M. Makris, S.G. Sligar, I. Schlichting, *Chem. Rev.*, 105 (2005) 2253-2278.
9. F.P. Guengerich, *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 21 (2007) 163-168.
10. R. Wang, S.P. de Visser, *J. Inorg. Biochem.*, 101 (2007) 1464-1472.
11. F. Montanari, L. Casella, *Metalloporphyrins catalized oxidations*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1994.
12. R.A. Sheldon, *Metalloporphyrins in catalytic oxidations*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1994.
13. B. Meunier, *Biomimetic Oxidations Catalyzed by Transition Metal Complexes*, Imperial College Press, London, 1999.
14. J.-E. Backvall, *Modern Oxidation Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
15. W.R. Sanderson, *Pure Appl. Chem.*, 72 (2000) 1289-1304.
16. M. Ghiasi, M. Tafazzoli, N. Safari, *J. Mol. Struct. (Teochem.)*, 820 (2007) 18-25.
17. T. Kamachi, T. Kouno, W. Nam, K. Yoshizawa, *J. Inorg. Biochem.*, 100 (2006) 751-754.
18. S.P. de Visser, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 11 (2006) 168-178.
19. S. Jin, T.M. Makris, T.A. Bryson, S.G. Sligar, J.H. Dawson, *J. Am. Chem. Soc.*, 125 (2003) 3406-3407.
20. F. Montanari, S. Banfi, S. Quici, *Pure Appl. Chem.*, 61 (1989) 1631-1636.
21. F. Montanari, *Pure Appl. Chem.*, 66 (1994) 1519-1526.
22. A.M.A.R. Gonsalves, M.M. Pereira, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 113 (1996) 209-221.
23. R. Noyori, M. Aoki, K. Sato, *Chem. Commun.* (2003) 1977-1986.
24. D. Rutkowska-Zbik, M. Witko, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 258 (2006) 376-380.

25. S. Banfi, M. Cavazzini, G. Pozzi, S.V. Barkanova, O.L. Kaliya, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (2000) 871-877.
26. J.P. Collman, L. Zeng, H.J.H. Wang, A. Lei, J.I. Brauman, *Eur. J. Org. Chem.* (2006) 2707-2714.
27. B. Meunier, A. Robert, G. Pratviel, J. Bernadou, In: K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guilard (Eds.), Volume 4, Academic Press, 2000, p. 119.
28. J.T. Groves, W.J. Kruper, R.C. Haushalter, *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 6375-6377.
29. J.T. Groves, Y. Watanabe, T.J. McMurry, *J. Am. Chem. Soc.*, 105 (1983) 4489-4490.
30. J.P. Collman, T. Kodadek, J.I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.*, 108 (1986) 2588-2594.
31. J.T. Groves, Y. Watanabe, *Inorg. Chem.*, 25 (1986) 4808-4810.
32. P.L. Anelli, S. Banfi, F. Montanari, S. Quici, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1989) 779-780.
33. R.D. Arasasingham, G.X. He, T.C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, 115 (1993) 7985-7991.
34. J.T. Groves, J. Lee, S.S. Marla, *J. Am. Chem. Soc.*, 119 (1997) 6269-6273.
35. W. Nam, I. Kim, M.H. Lim, H.J. Choi, J.S. Lee, H.G. Jang, *Chem. Eur. J.*, 8 (2002) 2067-2071.
36. F. DeAngelis, N. Jin, R. Car, J.T. Groves, *Inorg. Chem.*, 45 (2006) 4268-4276.
37. A.C. Serra, E.C. Marçalo, A.M.A.R. Gonsalves, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 215 (2004) 17-21.
38. H. Turk, M. Erdem, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 8 (2004) 1196-1203.
39. R. Belal, M. Momenteau, B. Meunier, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1989) 412-414.
40. S.P. deVisser, *Inorg. Chem.*, 45 (2006) 9551-9557.
41. A.A. Guedes, A. Santos, M.D. Assis, *Kinet. Catal.*, 47 (2006) 555-563.
42. N.A. Stephenson, A.T. Bell, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 272 (2007) 108-117.
43. M.D. Assis, A.O.J.B. Melo, P.B. Pereira, O.A. Serra, Y. Iamamoto, M. Moraes, *J. Inorg. Biochem.*, 51 (1993) 263-292.
44. Y. Iamamoto, M.D. Assis, K.J. Ciuffi, C.M.C. Prado, B.Z. Prellwitz, M. Moraes, O.R. Nascimento, H.C. Sacco, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 116 (1997) 365-374.

45. H.A. Wittcoff, B.G. Reuben, J.S. Plotkin, *Industrial Organic Chemicals*, Second ed., Wiley-Interscience, New Jersey, 2004.
46. S.S. Kurek, P. Michorczyk, A.-M. Balisz, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 194 (2003) 237-248.
47. D. Kumar, S.P. de Visser, S. Shaik, *Chem. Eur. J.*, 11 (2005) 2825-2835.
48. Y. Liu, H.J. Zhang, Y. Lu, Y.Q. Cai, X.L. Liu, *Green Chem.*, 9 (2007) 1114-1119.
49. J. Rueff, J.P. Teixeira, L.S. Santos, J.F. Gaspar, *Clin. Chim. Acta*, 399 (2009) 8-23.
50. M. Fontecave, D. Mansuy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1984) 879-881.
51. A.M.A.R. Gonsalves, A.C. Serra, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (2002) 715-719.
52. Y. Miyazaki, A. Satake, Y. Kobuke, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 283 (2008) 129-139.
53. R. De Paula, M.M.Q. Simões, M.G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, *Catal. Commun.*, 10 (2008) 57-60.
54. S.L.H. Rebelo, M.M. Pereira, M.M.Q. Simões, M.G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, *J. Catal.*, 234 (2005) 76-87.
55. J.T. Groves, M.K. Stern, *J. Am. Chem. Soc.*, 109 (1987) 3812-3814.
56. J.T. Groves, M.K. Stern, *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (1988) 8628-8638.
57. W.J. Song, M.S. Seo, S. DeBeer George, T. Ohta, R. Song, M.J. Kang, T. Tosha, T. Kitagawa, E.I. Solomon, W. Nam, *J. Am. Chem. Soc.*, 129 (2007) 1268-1277.
58. D. Wöhrle, A.D. Pomogailo, *Metal Complexes and Metals in Macromolecules: Synthesis, Structure and Properties*, WILEY, Weinheim, 2003.
59. M.C. Curet-Arana, R.Q. Snurr, L.J. Broadbelt, In: S.T. Oyama (Ed.), *Mechanism in Homogeneous and Heterogeneous Epoxidation Catalysis*, Elsevier, Amsterdam, 2008, pp. 471-486.
60. J.T. Groves, *J. Inorg. Biochem.*, 100 (2006) 434-447.
61. L. Que, W.B. Tolman, *Nature*, 455 (2008) 333-340.
62. Y.G. Abashkin, S.K. Burt, *Inorg. Chem.*, 44 (2005) 1425-1432.
63. A.A. Shteinman, *Russ. Chem. Bull.*, 50 (2001) 1795-1810.
64. L. Nie, K.K. Xin, W.S. Li, X.P. Zhou, *Catal. Commun.*, 8 (2007) 488-492.
65. S.-T. Liu, K.V. Reddy, R.-Y. Lai, *Tetrahedron*, 63 (2007) 1821-1825.
66. V.R. Choudhary, N.S. Patil, S.K. Bhargava, *Catal. Lett.*, 89 (2003) 55-62.
67. Y.F. Li, C.C. Guo, X.H. Yan, Q. Liu, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 10 (2006) 942-947.

68. P.R. Ortiz de Montellano, *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*, 3rd. ed., Kluwer Academic/Plenum Publisher, New York, 2005.
69. C.M. Binder, D.D. Dixon, E. Almaraz, M.A. Tius, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.*, 49 (2008) 2764-2767.
70. A. Tuynman, J.L. Spelberg, I.M. Kooter, H.E. Schoemaker, R. Wever, *J. Biol. Chem.*, 275 (2000) 3025-3030.
71. S.P. de Visser, D. Kumar, S. Shaik, *J. Inorg. Biochem.*, 98 (2004) 1183-1193.
72. J.T. Groves, R.S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.*, 105 (1983) 5791-5796.
73. M. Gouterman, In: D. Dolphin (Ed.), *The Porphyrins*, Vol. 3, Part A - Physical Chemistry, Academic Press, New York, 1978, pp. 1-165.
74. K.S. Suslick, R.A. Watson, *New J. Chem.*, 16 (1992) 633-642.
75. I.D. Cunningham, T.N. Danks, J.N. Hay, I. Hamerton, S. Gunathilagan, C. Janczak, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 185 (2002) 25-31.
76. S.J. Formosinho, L.G. Arnaut, *Cinética Química*, Coimbra-Imprensa da Universidade, Coimbra, 2003.
77. L.G. Arnaut, S.J. Formosinho, H. Burrows, *Chemical Kinetics: From Molecular Structure to Chemical Reactivity*, Elsevier, Amsterdam, 2007.
78. P. Muller, *Pure Appl. Chem.*, 66 (1994) 1077-1184.
79. G.C. Bond, M.A. Keane, H. Kral, J.A. Lercher, *Catal. Rev.*, 42 (2000) 323 - 383.
80. B.K. Muralidhara, S.S. Negi, J.R. Halpert, *J. Am. Chem. Soc.*, 129 (2007) 2015-2024.
81. B.K. Muralidhara, L. Sun, S. Negi, J.R. Halpert, *J. Mol. Biol.*, 377 (2008) 232-245.
82. C.J. Bradaric, W.J. Leigh, *J. Am. Chem. Soc.*, 118 (1996) 8971-8972.
83. M.C. Curet-Arana, G.A. Emberger, L.J. Broadbelt, R.Q. Snurr, *J. Mol. Catal A: Chem.*, 285 (2008) 120-127.
84. A.M. Khenkin, D. Kumar, S. Shaik, R. Neumann, *J. Am. Chem. Soc.*, 128 (2006) 15451-15460.
85. D. Lahaye, J.T. Groves, *J. Inorg. Biochem.*, 101 (2007) 1786-1797.
86. N. Jin, M. Ibrahim, T.G. Spiro, J.T. Groves, *J. Am. Chem. Soc.*, 129 (2007) 12416-12417.
87. J.T. Groves, W.J. Kruper, *J. Am. Chem. Soc.*, 101 (1979) 7613-7615.
88. N. Jin, J.T. Groves, *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 2923-2924.

89. A. Takahashi, T. Kurahashi, H. Fujii, *Inorg. Chem.*, 46 (2007) 6227-6229.
90. C. Hansch, A. Leo, R.W. Taft, *Chem. Rev.*, 91 (1991) 165-195.
91. J. Shorter, *Pure Appl. Chem.*, 69 (1997) 2497-2510.
92. L.P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.*, 59 (1937) 96-103.
93. N.W.J. Kamp, J.R.L. Smith, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 113 (1996) 131-145.
94. I.D. Cunningham, *Ann. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem.*, 93 (1997) 27-41.
95. I.D. Cunningham, *Ann. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem.*, 94 (1998) 273-288.
96. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2001.
97. Z. Pan, M. Newcomb, *Inorg. Chem.*, 46 (2007) 6767-6774.
98. W.J. Song, Y.O. Ryu, R. Song, W. Nam, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 10 (2005) 294-304.
99. T.S. Lai, S.K.S. Lee, L.L. Yeung, H.Y. Liu, I.D. Williams, C.K. Chang, *Chem. Commun.* (2003) 620-621.
100. S. Campestrini, A. Cagnina, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 150 (1999) 77-86.
101. J.A.A.W. Elemans, E.J.A. Bijsterveld, A.E. Rowan, R.J.M. Nolte, *Eur. J. Org. Chem.* (2007) 751-757.
102. D.V. Deubel, C. Loschen, G. Frenking, In: G. Frenking (Ed.), *Theoretical Aspects of Transition Metal Catalysis (Topics in Organometallic Chemistry)*, 12, Springer-Verlag, Berlin, 2005, pp. 109-144.
103. K.A. Joergensen, B. Schioett, *Chem. Rev.*, 90 (1990) 1483-1506.
104. W. Adam, K.J. Roschmann, C.R. Saha-Moller, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.*, 124 (2002) 5068-5073.
105. J.P. Collman, L. Zeng, J.I. Brauman, *Inorg. Chem.*, 43 (2004) 2672-2679.
106. L. Hagvall, J.M. Baron, A. Börje, L. Weidolf, H. Merk, A.-T. Karlberg, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 233 (2008) 308-313.
107. R.R.L. Martins, M.G.P.M.S. Neves, A.J.D. Silvestre, M.M.Q. Simões, A.M.S. Silva, A.C. Tomé, J.A.S. Cavaleiro, P. Tagliatesta, C. Crestini, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 172 (2001) 33-42.
108. R.R.L. Martins, M.G.P.M.S. Neves, A.J.D. Silvestre, A.M.S. Silva, J.A.S. Cavaleiro, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 137 (1999) 41-47.
109. S.T. Oyama, In: S.T. Oyama (Ed.), *Mechanisms in Homogeneous and Heterogeneous Epoxidation Catalysis*, Elsevier, Amsterdam, 2008, pp. 3-99.

110. I.C.M.S. Santos, M.M.Q. Simoes, M. Pereira, R.R.L. Martins, M.G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, A.M.V. Cavaleiro, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 195 (2003) 253-262.
111. I.C.M.S. Santos, S.L.H. Rebelo, M.S.S. Balula, R.R.L. Martins, M.M.M.S. Pereira, M.M.Q. Simões, M.G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, A.M.V. Cavaleiro, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 231 (2005) 35-45.
112. A.J. Appleton, S. Evans, J.R.L. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1996) 281-285.
113. J. Poltowicz, E.M. Serwicka, E. Bastardo-Gonzalez, W. Jones, R. Mokaya, *Appl. Catal. A: Gen.*, 218 (2001) 211-217.
114. A.N. de Sousa, M. de Carvalho, Y.M. Idemori, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 169 (2001) 1-10.
115. S.-E. Park, W.J. Song, Y.O. Ryu, M.H. Lim, R. Song, K.M. Kim, W. Nam, *J. Inorg. Biochem.*, 99 (2005) 424-431.
116. A.J. Castellino, T.C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (1988) 158-162.
117. D. Ostovic, T.C. Bruice, *Acc. Chem. Res.*, 25 (1992) 314-320.
118. W. Nam, H.J. Lee, S.-Y. Oh, C. Kim, H.G. Jang, *J. Inorg. Biochem.*, 80 (2000) 219-225.
119. W. Nam, M.H. Lim, H.J. Lee, C. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (2000) 6641-6647.
120. N.A. Stephenson, A.T. Bell, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 258 (2006) 231-235.
121. E. Baciocchi, T. Boschi, L. Cassioli, C. Galli, L. Jaquinod, A. Lapi, R. Paolesse, K.M. Smith, P. Tagliatesta, *Eur. J. Org. Chem.* (1999) 3281-3286.
122. R. Zhang, J.H. Horner, M. Newcomb, *J. Am. Chem. Soc.*, 127 (2005) 6573-6582.

CAPÍTULO 5

*Conclusões gerais, recomendações e perspectivas
para trabalhos futuros*

5.1 Considerações Finais e Recomendações

A Química de porfirinas ainda é um assunto que tem muito a ser explorado. Na vertente de catálise oxidativa, muitos modelos foram sintetizados e estudados, havendo ainda muitos outros derivados a serem preparados e testados. Além disso, há uma necessidade cada vez maior em se entender o processo de ativação do oxigénio e quais são os principais fatores que interferem neste passo. Independente de qual seja a aplicação ou o tipo de estudo que se queira conduzir, o passo limitante para tal ainda está ligado à preparação destes compostos, já que rendimentos de muitos derivados sintéticos não ultrapassam os 50%. A contribuição deste trabalho na Química de porfirinas apresenta vários aspectos que, resumidamente, podemos citar nos tópicos abaixo:

- um trabalho sistemático foi conduzido para o desenvolvimento de um procedimento sintético fazendo-se uso da irradiação de micro-ondas como fonte de energia. Os resultados foram satisfatórios já que foi observado um aumento significativo no rendimento do derivado estudado (H_2 -TPP), seguido de uma drástica redução no tempo de síntese. Também foi possível entender os fatores cinéticos e termodinâmicos que traduzem essa eficiência. O método, então, pode ser aplicado na preparação de outros derivados. Na maioria dos casos, foi observado um aumento considerável no rendimento quando comparado com os valores obtidos e relatados na literatura a partir de métodos convencionais e, até mesmo, nalguns métodos que utilizam a irradiação de micro-ondas;
- diferentemente de derivados *meso*-substituídos, onde a grande maioria dos substituintes são anéis de 6 ligações, como é o caso de derivados contendo anéis fenilo, fenil-substituídos e piridilos, este trabalho trouxe uma nova classe de derivados tetra-substituídos com grupos contendo anéis de 5 ligações, especificamente os substituintes imidazólicos e derivados metilados. Para estes compostos fez-se a síntese e a caracterização estrutural, sendo ainda sintetizados os respectivos complexos de Mn(III) e de Fe(III) num caso. Na etapa seguinte, a eficiência de tais metalocomplexos foi analisada e os resultados foram apresentados e interpretados do ponto de vista cinético e mecanístico para os derivados simétricos com substituintes imidazólicos. De forma complementar,

vários derivados porfirínicos já conhecidos foram igualmente preparados de acordo com o método utilizando a irradiação de micro-ondas;

- a utilização do complexo de manganês da *meso*-tetraquis(1,3-dimetilimidazolínio-2-il)porfirina como catalisador em reações de oxidação de alcenos com peróxido de hidrogénio foi reportada pela primeira vez. Os resultados mostraram que este derivado é muito eficiente como catalisador, apresentando porém uma forte dependência do tipo de co-catalisador. Infelizmente, o análogo de ferro não se apresentou como um bom catalisador, já que os estudos de epoxidação de olefinas não levaram à formação do produto de oxidação esperado (epóxido), levando entretanto à completa degradação do catalisador, mesmo quando um oxidante “menos agressivo” para o catalisador foi utilizado (como o hidroperóxido de *t*-butilo);

- de forma a fazer uso de toda a potencialidade do complexo de manganês da *meso*-tetraquis(1-metilimidazol-2-il)porfirina e tirar partido de funcionalidades de ligação que a estrutura do grupo imidazolilo apresenta, prepararam-se dois sistemas heterogéneos que foram estudados cuidadosamente como catalisadores em reações de epoxidação de olefinas. O sistema constituído de uma matriz orgânica (resina de Merrifield) foi aquele no qual o catalisador pode ser reutilizado até 5 vezes, enquanto que o sistema constituído por uma matriz com cariz inorgânica (sílica gel funcionalizada com grupos 3-bromopropilo) não apresentou eficiência compatível. Foi visto também que mudanças no procedimento utilizado para a preparação destes compósitos heterogéneos se refletem nas propriedades catalíticas, principalmente quando a matriz usada é a resina de Merrifield. Estudos de oxidação de outras olefinas foram conduzidos e os resultados obtidos mostraram-se melhores que aqueles obtidos em meio homogéneo utilizando o complexo de manganês catiónico (no caso de alguns alcenos);

- foi possível entender, do ponto de vista termodinâmico e mecanístico, como ocorre a epoxidação de olefinas e como essa reação sofre influência da estrutura do catalisador. Este estudo utilizou o estireno e alguns derivados como substratos a serem oxidados, dada a importância deste material na indústria química. Consideraram-se os catalisadores catiónicos de imidazol, sendo um deles simétrico e os outros dois assimétricos. Este estudo também envolveu um derivado exaustivamente estudado e bem estabelecido na área de

catálise oxidativa empregando metaloporfirinas. Foi possível ainda mostrar que a estrutura do catalisador apresenta uma forte relação com a entalpia de ativação do processo catalítico. No caso das reações catalisadas pelos derivados assimétricos, considera-se haver um fenómeno de compensação entropia-entalpia. A análise mecanística utilizando a teoria de Hammett mostrou que o substituinte determina a seletividade dos produtos obtidos apenas após o passo de formação do complexo ativado substrato-catalisador e que uma mistura de efeitos, indutivos e de ressonância, é responsável pela formação do co-produto (fenilacetaldeído). Estudos complementares envolvendo ciclo-hexeno, geraniol e *cis*- e *trans*-estilbeno mostraram que, a depender da estrutura da olefina, a reação poderá seguir caminhos reacionais diferentes. Foi curioso notar que, durante a oxidação do *cis*-estilbeno, obteve-se o difenilacetaldeído, cuja origem parece estar associada à migração do grupo fenilo durante o estado de transição, tal como proposto para a formação do fenilacetaldeído durante as reações de oxidação do estireno, reforçando a hipótese sobre a formação de um metaloxetano como intermediário. Relativamente a esta reação, vale ressaltar que a quantidade de *trans*-epóxido obtida é considerável, não sendo compatível com a ideia de um mecanismo concertado. No entanto, quando a reação de oxidação foi realizada de forma competitiva (entre *cis*- e *trans*-estilbeno), os resultados indicaram uma ligeira mudança na distribuição de produtos, nomeadamente no que diz respeito ao correspondente *trans*-epóxido. Considerando os resultados obtidos, novamente a hipótese da formação de mais de uma espécie cataliticamente ativa é invocada e pode-se sugerir um cenário reacional que envolva várias etapas com o objetivo de explicar a distribuição de produtos.

Dada a rapidez na preparação dos macrociclos porfirínicos através da irradiação de micro-ondas, é possível afirmar que, futuramente, poderá haver um método específico de síntese, especialmente para derivados *meso*-substituídos contendo grupos fenílicos 2,6-disubstituídos.

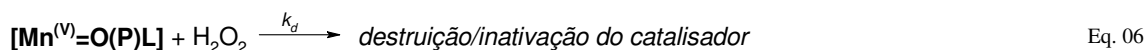
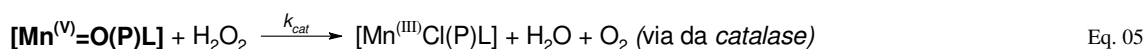
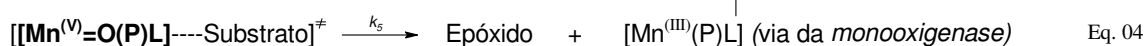
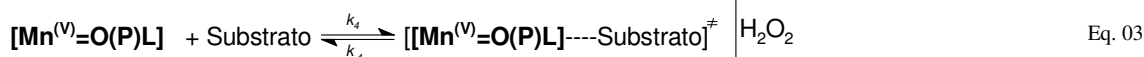
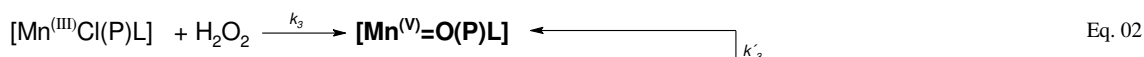
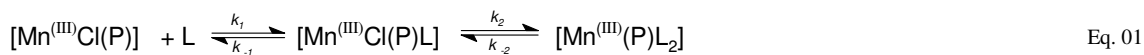
Dada as potencialidades encontradas para os catalisadores contendo substituintes imidazólicos em reações de epoxidação com peróxido de hidrogénio, um futuro trabalho poderá vir a ser realizado utilizando estes derivados na oxidação de produtos naturais de interesse industrial.

Estudos posteriores poderão ser conduzidos em fase heterogénea já que o sistema catalítico imobilizado numa matriz orgânica (resina de Merrifield) mostrou-se eficiente em reações de oxidação de olefinas com H_2O_2 , havendo futuramente a possibilidade de, com outros sistemas, estas reações serem realizadas em água.

Apesar da ineficiência observada para o complexo de ferro do derivado simétrico imidazólico, futuros estudos poderão vir a ser conduzidos através da sua imobilização num suporte.

Anexo

Abaixo segue a dedução da Equação que foi utilizada na obtenção dos valores de k_{obs} (em min^{-1}) nas reações de oxidação do estireno (e seus derivados) com H_2O_2 , na presença das metaloporfirinas apresentadas no Esquema 4.1-A.



Sendo a via da *monooxygenase* a reação de interesse (Eq. 03 e 04), podemos descrever o consumo do substrato pela Eq. 07.

$$\frac{d[\text{S}]}{dt} = -k_4[\text{Mn}^{\text{V}}=\text{O}(\text{P})\text{L}][\text{S}] + k_{-4}[[\text{Mn}^{\text{V}}=\text{O}(\text{P})\text{L}] \cdots \text{S}] \quad \text{Eq. 07}$$

A formação/consumo do complexo ativado pode ser expressa como:

$$\frac{d[[\text{Mn}^{\text{V}}=\text{O}(\text{P})\text{L}] \cdots \text{S}]}{dt} = k_4[\text{Mn}^{\text{V}}=\text{O}(\text{P})\text{L}][\text{S}] + k_{-4}[[\text{Mn}^{\text{V}}=\text{O}(\text{P})\text{L}] \cdots \text{S}] - k_5[[\text{Mn}^{\text{V}}=\text{O}(\text{P})\text{L}] \cdots \text{S}] \quad \text{Eq. 08}$$

Aplicando-se a condição do estado estacionário [1, 2] na Eq. 08, temos:

$$[[\text{Mn}^{\text{V}}=\text{O}(\text{P})\text{L}] \cdots \text{S}] = \frac{k_4[\text{Mn}^{\text{V}}=\text{O}(\text{P})\text{L}][\text{S}]}{k_5 + k_{-4}} \quad \text{Eq. 09}$$

Substituindo a Eq. 09 na Eq. 07, temos a equação 10 a seguir:

$$d \frac{[S]}{dt} = -k_4 [Mn^{(V)}=O(P)L][S] + k_{-4} \frac{k_4 [Mn^{(V)}=O(P)L][S]}{k_5 + k_{-4}} \quad \text{Eq. 10}$$

que, numa forma re-escrita, pode ser apresentada como:

$$d \frac{[S]}{dt} = [Mn^{(V)}=O(P)L][S] \left(\frac{k_{-4}k_4 - k_4}{k_5 + k_{-4}} \right) \quad \text{Eq. 11}$$

Da mesma forma, a formação do(s) produto(s), pode ser interpretada pela Eq. 12.

$$d \frac{[P]}{dt} = k_5 [[Mn^{(V)}=O(P)L \cdots S]] \quad \text{Eq. 12}$$

Combinando as Eq. 09 e Eq. 12, obtemos a Eq.13 abaixo:

$$d \frac{[P]}{dt} = \frac{k_5 k_4 [Mn^{(V)}=O(P)L]}{k_5 + k_{-4}} [S] \quad \text{Eq. 13}$$

Re-escrevendo esta última equação, obtém-se:

$$d \frac{[P]}{dt} = \frac{k_5 k_4}{k_5 + k_{-4}} [Mn^{(V)}=O(P)L][S] \quad \text{Eq. 14}$$

onde $k_5 k_4 / (k_5 + k_{-4})$ é a típica constante de velocidade que representa uma reação de *pseudo-primeira ordem* [1-3].

Nesta constante, se $k_5 \gg k_{-4}$, temos que a reação se processa tendo como etapa determinante a ligação do substrato ao catalisador (Eq. 15).

$$d \frac{[P]}{dt} = k_4 [Mn^{(V)} = O(P)L][S] \quad \text{Eq. 15}$$

Por outro lado, se $k_4 \gg k_5$, a reação é regida e dependente da constante de equilíbrio. Isso implica que o passo da ligação substrato-catalisador é reversível, o que resulta na Eq. 16.

$$d\frac{[P]}{dt} = K[Mn^{(V)} = O(P)L][S] \quad \text{Eq.16}$$

onde $K = k_4/k_{-4}$.

Sob as condições experimentais aqui descritas, a reação é acompanhada seja pelo consumo do substrato ou pela formação do(s) produto(s). Em qualquer um dos casos, a espécie ativa representada pela espécie hipervalente $Mn(V)=O$ está presente e, sob estas condições, esta espécie pode ser considerada constante com o tempo no intervalo de $t=15$ min a $t=45-60$ min.

A equação geral que descreve a formação/consumo desta espécie é dada pela Eq. 17(a-c).

$$\frac{d[Mn^{(V)}=O(P)L]}{dt} = k_3[Mn^{(III)}(P)L][H_2O_2] \quad \text{Eq. 17a}$$

$$\frac{d[Mn^{(V)}=O(P)L]}{dt} = -k_4[Mn^{(V)}=O(P)L][S] + k_{-4}[[Mn^{(V)}=O(P)L \cdots S]] \quad \text{Eq. 17b}$$

$$\frac{d[Mn^{(V)}=O(P)L]}{dt} = -k_{cat}[Mn^{(V)}=O(P)L][H_2O_2] - k_d[Mn^{(V)}=O(P)L][H_2O_2] + k_3'[Mn^{(III)}(P)L][H_2O_2] \quad \text{Eq. 17c}$$

Nas condições experimentais seguidas, o oxidante (H_2O_2) é adicionado em alíquotas (Eq. 04→02 regido pela constante k'_3) de forma a minimizar reações secundárias, como descritas pelas Eq.05 referente à via da *catalase*, reação típica de porfirinas de manganês [4], e Eq.06, levando à desativação/destruição do catalisador. Conforme mostra a Tabela 4.1, a reação é realizada durante, pelo menos, 60 minutos. Nesse tempo, temos que:

$$[H_2O_2]_{adicionada} = 2.[Substrato]_0 \quad \text{Eq.18}$$

sendo o substrato o reagente limitante na reação. Assim, aplicando o princípio do estado estacionário [1, 2] em relação ao oxidante nas Eq.17(a-c), temos:

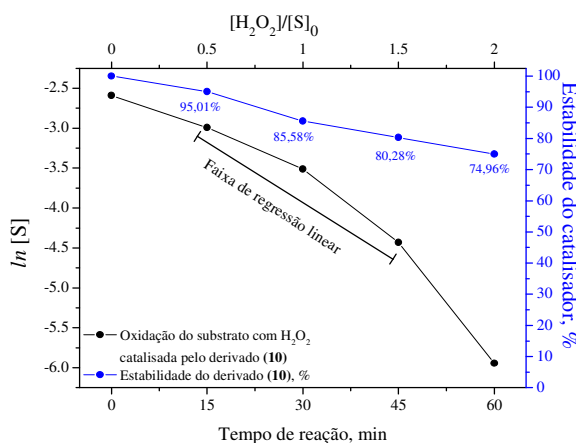
$$d \frac{[H_2O_2]}{dt} = -k_3[Mn^{(III)}(P)L][H_2O_2] - k'_3[Mn^{(III)}(P)L][H_2O_2] = 0 \quad \text{Eq.19a}$$

$$d \frac{[H_2O_2]}{dt} = -k_{cat}[Mn^{(V)} = O(P)L][H_2O_2] - k_d[Mn^{(V)} = O(P)L][H_2O_2] = 0 \quad \text{Eq.19b}$$

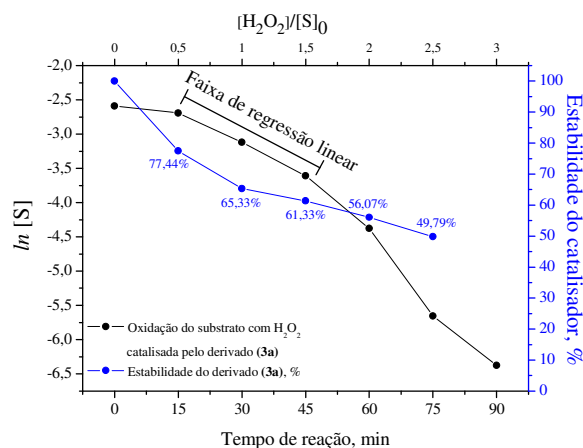
A partir da combinação das equações Eq.19a e Eq.19b, podemos extrair a concentração da espécie hipervalente oxo-manganês (Eq. 20).

$$[Mn^{(V)} = O(P)L] = \frac{k_3 + k'_3}{k_{cat} + k_d} [Mn^{(III)}(P)L] \quad \text{Eq. 20}$$

Como pode ser visto, a espécie hipervalente pode, assim, ser considerada como uma espécie em estado estacionário dentro de uma faixa delimitada de tempo (já mencionada anteriormente). Essa aproximação pode ser assumida considerando a baixa degradação de catalisador observada por espectrofotometria de UV-Visível ao longo da reação. A título de exemplo, realizaram-se dois ensaios catalíticos envolvendo o estireno como olefina modelo na presença dos catalisadores simétricos **(10)** e **(3a)**, tal como apresenta a Figura a seguir.



(A)



(B)

Figura 1. Oxidação do substrato (estireno) com H_2O_2 catalisada por (A) (10) e (B) (3a). Substituindo a Eq. 20 na Eq. 16, a relação abaixo é obtida:

$$d \frac{[P]}{dt} = \left(\frac{k_4 k_5}{k_{-4} + k_5} \right) \left[\frac{k_3 + k'_3}{k_{cat} + k_d} [Mn^{(III)}(P)L] \right] [S] \quad \text{Eq. 21}$$

Os dados obtidos ao longo do monitoramento da reação por GC não permitem estimar os valores de cada constante, mas sim um valor “observado” que corresponde a esse conjunto de constantes. A constante observada, k_{obs} , é apresentada na Eq. 22.

$$k_{obs} = \frac{(k_3 + k'_3) k_4 k_5}{(k_{-4} + k_5)(k_{cat} + k_d)} [Mn^{(III)}(P)L] \quad \text{Eq. 22}$$

Por fim, considerando a igualdade apresentada na Eq. 22, a Eq. 21 pode ser re-escrita como:

$$d \frac{[P]}{dt} = k_{obs} [S] \quad \text{Eq. 23}$$

e a formação do(s) produto(s) está relacionada com o consumo do substrato pela Eq.24 dada abaixo:

$$d \frac{[P]}{dt} = -d \frac{[S]}{dt} \quad \text{Eq.24}$$

Então,

$$d\frac{[S]}{dt} = -k_{obs}[S] \quad \text{Eq.25}$$

Resolvendo-se a equação diferencial acima, obtém-se:

$$\ln[S] = \ln[S_0] - k_{obs} \cdot t \quad \text{Eq. 26}$$

onde $[S]_0$ e $[S]$ correspondem à concentração do substrato a ser oxidado no início e a um dado tempo de reação; k_{obs} é a constante de velocidade observada (em min^{-1}) e t é o tempo da reação (em minutos).

A relação expressa pela Eq. 26 permite acompanhar facilmente a reação em função do tempo, tratando este sistema como uma reação de 1ª ordem em situação de equilíbrio.

Para o estudo termodinâmico apresentado neste Capítulo, a equação de Eyring (Eq. 27) foi utilizada, cujos valores de k_{obs} foram obtidos através da Eq. 26.

$$\ln\left(\frac{k_{obs}}{T}\right) = \ln\left(\frac{k_B}{h}\right) + \Delta S^\ddagger/R - \Delta H^\ddagger/R \cdot T \quad \text{Eq. 27}$$

onde k_{obs} é a constante de velocidade observada, k_B é a constante de Boltzmann, h é a constante de Planck, R é a constante ideal dos gases e T a temperatura em graus Kelvin.

Para o estudo mecanístico envolvendo a oxidação catalisada do estireno e seus derivados, utilizou-se a análise de Hammett, cuja relação é apresentada na Eq. 28.

$$\log \frac{k_X}{k_H} = \rho \sigma \quad \text{Eq. 28}$$

onde k_X é a constante de velocidade de epoxidação do estireno fenil-substituído e k_H a do estireno (não-substituído) [5]; ρ é a correlação de Hammett que mede a susceptibilidade da influência de um determinado grupo substituinte sobre a constante de velocidade ou de

equilíbrio numa dada reação envolvendo uma família de substratos, sendo este valor adimensional [5, 6]; e σ^* é o valor atribuído por Hammett e padronizado pela IUPAC aos substituintes *meta*- ou *para*- em derivados benzénicos [5, 6].

Anexo-Referências bibliográficas

1. I. Chorkendorff, J.W. Niemantsverdriet, *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics*, Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
2. L.G. Arnaut, S.J. Formosinho, H. Burrows, *Chemical Kinetics: From Molecular Structure to Chemical Reactivity*, Elsevier, Amsterdam, 2007.
3. P.A. Frey, A.D. Hegeman, *Enzymatic Reaction Mechanisms*, Oxford University Press, New York, 2007.
4. J.-E. Backvall, *Modern Oxidation Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
5. P. Muller, *Pure Appl. Chem.*, 66 (1994) 1077-1184.
6. L.P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.*, 59 (1937) 96-103.